COLLECTION ONCOLOGIE PRATIQUE

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Les cancers digestifs du sujet âgé

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Les cancers digestifs du sujet âgé

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Coordonné par
Jean-François Morère
Muriel Rainfray
Emmanuel Mitry

Les cancers digestifs du sujet âgé

www.lemanip.com

Springer

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Jean-François Morère
Service d'oncologie médicale
Hôpital Avicenne
Université Paris XIII
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

Muriel Rainfray
Service de médecine gériatrique
CHU Bordeaux
Hôpital Xavier Arnozan
Avenue du Haut-Lévêque
33604 Pessac Cedex

Emmanuel Mitry
Service d'hépato-gastroentérologie
et oncologie digestive
CHU Ambroise Paré
9, avenue Charles-de-Gaulle
92100 Boulogne

ISBN : 978-2-287-79513-8 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2010
Springer est membre du groupe Springer Science + Business Media

Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toutes représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelques procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.
L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.
La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane
Mise en pages : AGD – 28-Dreux

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Liste des auteurs

Aparicio Thomas
Service d'hépato-gastroentérologie
CHU Bichat
46, rue Henri-Huchard
75877 Paris Cedex 18

Aapro Matti S.
Multidisciplinary Oncology Institute
Clinique de Genolier
1, route du Muids
CH-1272 Genolier
Suisse

Benichou Joseph
Service de chirurgie viscérale
Hôpital Avicenne
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

Bonnetain Franck
Unité de biostatistique et d'épidémiologie
Centre George François Leclerc
1 rue Pr. Marion
BP 77980
21079 Dijon Cedex

Chapron Françoise
Unité de soins palliatifs
Résidence Denis Forestier
78320 La Verrière

Couzineau Adeline
109, avenue Albert 1er
92500 Rueil-Malmaison

Ekeuh Kakanou Alain
Service de chirurgie digestive
Hôpital Avicenne
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

Mitry Emmanuel
Service d'hépato-gastroentérologie
et oncologie digestive
CHU Ambroise Paré
9, avenue Charles-de-Gaulle
92100 Boulogne

Morère Jean-François
Service d'oncologie médicale
Hôpital Avicenne
Université Paris XIII
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

Morin Franck
Intergroupe francophone
de cancérologie thoracique (IFCT)
66, bd Saint-Michel
75006 Paris

Rainfray Muriel
Service de médecine gériatrique
CHU Bordeaux
Hôpital Xavier Arnozan
Avenue du Haut-Lévêque
33604 Pessac Cedex

Rougier Philippe
Service d'hépato-gastroentérologie
et oncologie digestive
CHU Ambroise Paré
9, avenue Charles-de-Gaulle
92100 Boulogne

Simon Anna
Groupe hospitalier Saint-Vincent
Clinique de la Toussaint
11, rue de la Toussaint
67000 Strasbourg

Spano Jean-Philippe
Service d'oncologie médicale
Pitié-Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Wind Philippe
Service de chirurgie viscérale
Hôpital Avicenne
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny Cedex

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Sommaire

Particularités physiologiques et cliniques du sujet âgé
M. Rainfray 9

Âge et cancer
F. Morin, J.P. Spano et J.F. Morère 21

Évaluation gérontologique standardisée
M. Rainfray 33

Chirurgie des cancers digestifs chez les patients âgés
P. Wind, A. Ekeuh Kakanou et J. Benichou 49

Traitement des cancers digestifs du sujet âgé – Actualisation 2008
E. Mitry, T. Aparicio et P. Rougier 61

Particularités de l'usage des agents cytotoxiques chez le sujet âgé
M.S. Aapro 75

Soins palliatifs en gériatrie
A. Simon, F. Chapron et A. Couzineau 85

Qualité de vie
T. Aparicio et F. Bonnetain 131

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Particularités physiologiques et cliniques du sujet âgé

M. Rainfray

Introduction

La population âgée, de par la grande variabilité interindividuelle des phénomènes de vieillissement, est une population très hétérogène en ce qui concerne la santé. Si jusqu'à 75 ans environ, le sujet âgé est peu différent physiologiquement d'un adulte, le grand âge (> 80 ans) est caractérisé par une fragilité particulière, un risque permanent de décompensation organique et une exposition forte aux maladies dont l'incidence augmente avec le vieillissement : démences, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux (AVC), cancers.

L'objectif est de connaître les principales modifications physiologiques liées au vieillissement, le concept de fragilité et les syndromes gériatriques.

Modifications physiologiques liées au vieillissement

Le vieillissement est un processus multifactoriel, hétérogène, admettant plusieurs composantes : une composante génétique, caractérisant le vieillissement intrinsèque, et des composantes liées à l'environnement et à la morbidité caractérisant le vieillissement extrinsèque. Les modifications anatomiques, physiologiques et fonctionnelles liées au vieillissement intrinsèque sont très variables d'un tissu à l'autre, d'un organe à l'autre et d'un individu à l'autre. Il existe des modèles de vieillissement humain accéléré (Progeria) au cours desquels des mutations génétiques ont pu être identifiées : syndrome de Werner et syndrome de Hutchinson-Gilford (1-3). À l'inverse, les études portant sur des familles de centenaires n'ont pas réussi à mettre en évidence un phénotype particulier de vieillissement réussi. Les études sur des modèles animaux, permettant de différencier le vieillissement intrinsèque du vieillissement extrinsèque, démontrent l'influence de l'environnement et des maladies sur la qualité du

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

vieillissement. Ce point est évidemment fondamental et explique l'allongement spectaculaire de l'espérance de vie à la naissance dans les pays industrialisés au cours du xx^{e} siècle qui coïncide avec les spectaculaires progrès de l'hygiène, l'amélioration des conditions de travail, les avancées de la santé publique (vaccinations) et la découverte des antituberculeux et des antibiotiques. Aujourd'hui, la prévention cardiovasculaire qui fait reculer l'âge d'apparition des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux augmente l'espérance de vie sans maladie ni handicap des personnes âgées (4).

Vieillissement du tissu conjonctif et de la matrice extracellulaire

Comme l'ont bien montré les expériences de Hayflick (5), les fibroblastes en culture, au fil du temps, perdent leur capacité de division et acquièrent des caractéristiques de cellules sénescentes. Il en résulte des modifications du programme de synthèse de la matrice extracellulaire (6) portant sur ses différents constituants : collagène, élastine, protéoglycanes et glycoprotéines de structure. Les fibres de collagène de type I et III sont prédominantes ; elles sont reliées entre elles par des ponts qui assurent la solidité de la trame fibreuse. Avec l'âge, on observe une augmentation de la synthèse du collagène de type III et des ponts entre les fibres assurant la rigidité du collagène et sa résistance à l'action des collagénases. L'augmentation de la synthèse du collagène de type IV dans la membrane basale contribue également à son épaississement. Les fibres d'élastine sont pontées entre elles et des microfibrilles hydrophobes se saturent progressivement de lipides, acides gras, esters de cholestérol, triglycérides et phospholipides. Une fixation de calcium s'ensuit, diminuant d'autant l'élasticité de l'élastine. Avec l'âge, on observe une baisse de la synthèse et une augmentation de la dégradation des protéoglycanes et glycosaminoglycanes. Enfin, l'augmentation de la fibronectine et sa dégradation en fragments ayant une activité protéasique propre contribuent à créer des modifications tissulaires notables. Les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire qu'elles sécrètent sont intimes. Tout changement dans la matrice modifie le comportement et le phénotype cellulaire. Les fibroblastes, par exemple, réagissent par des ajustements de synthèse et de prolifération aux modifications de leur environnement. Les interactions entre cellules endothéliales, fibroblastes, cellules musculaires lisses vasculaires et fibres élastiques sont également étroites. Les élastases, dont l'activité augmente avec l'âge, libèrent des peptides d'élastine dont le gradient attire les cellules mononucléées capables de sécréter davantage d'enzymes lytiques et de radicaux libres. De plus, l'accumulation de calcium intracellulaire attiré par les peptides d'élastine peut conduire à la mort cellulaire par apoptose.

Ces phénomènes peuvent rendre compte des modifications des parois artérielles dans l'artériosclérose. De même, l'appauvrissement de la matrice du cartilage articulaire et l'augmentation de la fibronectine, signe de souffrance des chondrocytes, modifient en rétrocontrôle le programme de synthèse des chondrocytes et contribuent à l'installation du processus arthrosique.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Vieillissement du système cardio-vasculaire

Le vieillissement artériel ou artériosclérose s'accompagne d'un élargissement du calibre des artères et de leur allongement. Les modifications structurales de la paroi artérielle telles que l'augmentation du rapport collagène/élastine sont responsables d'une rigidification et d'une diminution de la compliance artérielle. L'hyperpulsatilité qui en découle explique l'élargissement de la pression différentielle et l'élévation de la pression artérielle systolique que l'on observe au cours du vieillissement. L'HTA systolique atteint 12,6 % des patients de 70 ans et 23,6 % des patients de 80 ans et prédomine chez les femmes et les sujets noirs des deux sexes. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène de vieillissement considéré comme physiologique, le risque vasculaire n'en est pas moins présent et on connaît maintenant l'intérêt de traiter l'HTA systolique isolée des sujets âgés de plus de 60 ans et jusqu'à 80 ans et le bénéfice qu'on en tire sur la réduction des AVC, des accidents coronariens (7) et des démences de tous types y compris la maladie d'Alzheimer (8).

Sur le plan cardiaque, on constate un respect de la fonction d'éjection systolique mais des modifications de la fonction diastolique (9), avec diminution du remplissage précoce ventriculaire et augmentation de la contribution auriculaire au remplissage du ventricule. Les données échographiques reflétant ce dysfonctionnement sont les suivantes : allongement du temps de relaxation isovolumétrique du VG, diminution de la pente EF reflétant la vitesse de fermeture de la grande valve mitrale et diminution du rapport E/A témoignant de la part prépondérante de la systole auriculaire (onde A) dans le remplissage ventriculaire (10). La conséquence la plus sévère et qui découle directement de ces constatations est la survenue rapide, chez les sujets âgés, d'une insuffisance cardiaque lors d'un passage en fibrillation auriculaire, le ventricule ne pouvant alors plus se remplir correctement du fait de l'inefficacité des contractions auriculaires.

Sur le plan fonctionnel, les capacités à l'effort se réduisent avec l'âge mais le débit cardiaque est maintenu chez le sujet âgé indemne de pathologie (11) et il est bien démontré qu'un entraînement physique régulier est capable de faire régresser certaines manifestations liées au vieillissement cardio-vasculaire, même dans le grand âge.

Vieillissement rénal

Les modifications fonctionnelles rénales liées au vieillissement sont peu importantes chez les sujets âgés sains : la filtration glomérulaire, appréciée par la clairance de la créatinine, diminue de 140 mL/min/m^2 à 25 ans à 80 mL/min/m^2 à 80 ans, ce qui n'entraîne aucune perturbation métabolique. Parallèlement, les capacités de réabsorption et d'excrétion du sodium sont limitées du fait des modifications vasculaires de la médullaire rénale et une diminution de la

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

sécrétion de rénine et d'aldostérone en réponse aux stimuli usuels que sont la perte sodée et l'hypovolémie. De même, les capacités de réabsorption de l'eau dans le tube collecteur est limitée, non pas par une sécrétion insuffisante d'ADH, qui est normale voire augmentée, mais par les anomalies tubulaires et une diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs V2 (aquaporines) à l'ADH. Les conséquences les plus marquées sont une tendance à la déshydratation rapide lorsque d'autres facteurs favorisants sont associés : régime sans sel, insuffisance de boisson, troubles digestifs, diurétiques (12).

Chez les sujets âgés malades, en particulier au cours d'infection ou de syndromes inflammatoires, l'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle. Différentes études en milieu hospitalier ont montré que la clairance moyenne de la créatinine des sujets de plus de 80 ans ne souffrant pas de maladie rénale particulière était d'environ 30 mL/min (13). De même, les patients ayant des maladies chroniques inflammatoires, une HTA, un diabète ou prenant des médicaments ont une fonction rénale moins bonne que les sujets sains (14).

Des études épidémiologiques récentes portant sur des sujets âgés autonomes vivant à domicile ont démontré que environ 60 % de la population âgée de 70 ans ont une Ccréat. estimée par la formule de Cockcroft et Gault entre 30 et 60 mL/min, ce qui définit ces sujets comme ayant une insuffisance rénale modérée (15). La conséquence qu'il faut en tirer porte essentiellement sur la réduction des doses des médicaments à élimination rénale, ayant une marge thérapeutique étroite, afin de limiter la iatrogénie chez ces sujets qui ont souvent une polymédication.

Vieillissement osseux

Particulièrement marquée chez les femmes après la ménopause, la perte osseuse liée au vieillissement fait le lit de l'ostéoporose et expose les personnes âgées aux fractures du col fémoral et aux tassements vertébraux. La masse osseuse diminue régulièrement après 40 ans, de sorte que l'homme perd 40 % de son os trabéculaire et 10 % de son os cortical entre 20 et 70 ans. Chez la femme, la perte osseuse s'accélère à la ménopause de sorte qu'elle perd 50 % de son capital osseux trabéculaire et 30 % de son capital osseux cortical entre 30 et 80 ans. Les mécanismes déterminant la durée de cette perte osseuse, maximale dans les dix ans suivant la ménopause, ne sont pas bien connus mais sont en rapport à la fois avec la carence en œstrogènes et des phénomènes locaux de régulation du remodelage osseux faisant intervenir des cytokines ayant une activité ostéoclastique et des facteurs de croissance (16). Les carences en vitamine D chez les personnes âgées vivant en institution et ne sortant plus à l'extérieur et une élévation de la parathormone avec l'âge contribuent à aggraver la perte osseuse corticale, qui peut être réduite par un traitement vitamino-calcique (17). L'absorptiométrie biphotonique permet de mesurer la densité osseuse rachidienne, fémorale et du poignet, de dépister ainsi les femmes dont le capital osseux est proche du seuil fracturaire et de leur conseiller un traitement préventif. L'avènement des

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

biphosphonates et du randrélate de strontium ayant l'autorisation de mise sur le marché en prévention des factures a changé la vision thérapeutique de l'ostéoporose dont les conséquences n'apparaissent plus comme une fatalité (18, 19). Ces traitements constituent une alternative importante au traitement hormonal substitutif de la ménopause chez les femmes ayant des contre-indications.

Vieillissement du système nerveux et sensoriel

Le vieillissement neurologique périphérique atteint essentiellement les voies nerveuses sensitives. Cliniquement, on constate une disparition des réflexes ostéo-tendineux achilléens chez 40 % des sujets âgés. La vitesse de conduction nerveuse, l'amplitude du potentiel sensitif et le potentiel évoqué musculaire diminuent de manière variable avec l'âge. L'atteinte du système proprioceptif est en partie responsable des troubles de l'équilibre qui font intervenir également des afférences visuelles et labyrinthiques.

Le vieillissement des yeux se traduit par la presbytie et la cataracte ainsi qu'une diminution du champ visuel.

Le vieillissement auditif est la presbyacousie fortement aggravée par des facteurs externes : exposition au bruit, médicaments ototoxiques (dose cumulative d'aminosides, furosémide).

Le vieillissement cognitif normal est minime, se traduisant essentiellement par une moindre vitesse de réponse aux tests cognitifs. La diminution régulière de l'acétylcholine, neuromédiateur fortement impliqué dans le circuit de Papete de la mémoire, fragilise le cerveau et rend compte des troubles mnésiques fréquents au cours de la deuxième partie de la vie et de la propension au syndrome confusionnel lors d'agressions physiques et psychologiques.

Vieillissement digestif

Le vieillissement entraîne une diminution de la fonction motrice de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin, rendant compte de la fréquence des troubles fonctionnels digestifs chez les sujets âgés : dysphagie, dyspepsie, anorexie et constipation. Le ralentissement du transit colique est expliqué en partie par une diminution du nombre de neurones du système nerveux autonome et par une plus grande sensibilité des récepteurs opioïdes de la paroi (20).

La gastrite atrophique, dont la fréquence atteint 50 à 70 % chez les octogénaires, est plus liée à l'infection chronique à *Helicobacter pylori* qu'à l'âge en soi (21).

La réserve fonctionnelle intestinale semble diminuée au cours du vieillissement mais surtout en cas de dénutrition, ce qui expliquerait la plus grande difficulté à renutrir de manière efficace les sujets âgés ayant perdu du poids au cours d'une affection aiguë telle qu'un cancer digestif ou un lymphome (22).

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Hétérogénéité des personnes âgées

L'étude du vieillissement est donc compliquée par une variabilité intra-individuelle et interindividuelle considérable. On peut en fait décrire trois sortes de personnes âgées :

– les personnes âgées bien portantes (*fit elderly)* ayant des modifications physiologiques modérées liées au vieillissement mais indemnes de maladie ;

– les personnes âgées fragiles (*frail elderly*) présentant des signes caractéristiques de vieillissement organique et particulièrement susceptibles à la iatrogénie et à diverses maladies notamment infectieuses ;

– les personnes âgées souffrant de maladies chroniques et de polypathologie.

Concept de fragilité

L'état de fragilité concerne une population de sujets âgés prédisposés à tomber malade ou à devenir dépendants. La notion de fragilité est donc différente de celle de la maladie ou de dépendance mais y prédispose. Le concept de fragilité est connu depuis une vingtaine d'années (23-25) et a été récemment repris (26). L'état de fragilité d'une personne âgée fait référence à un grand nombre de circonstances telles que la fragilité osseuse, la faiblesse musculaire, un index de masse corporelle très bas, des facteurs de risque de chute, une susceptibilité particulière aux infections, à la confusion ou encore à la perte d'autonomie physique ou mentale. Le syndrome de fragilité s'associe à un certain nombre de modifications physiologiques : présence de marqueurs de l'inflammation ou perturbations du métabolisme du glucose et de l'hémostase (27). Un index de jugement clinique fondé sur l'appréciation de la mobilité, de la force musculaire, de l'endurance, de l'état nutritionnel et des performances neuromotrices a été récemment validé et est utile en pratique clinique (28).

Grands syndromes gériatriques

La notion de syndrome gériatrique se réfère à des conditions très fréquemment observées chez les personnes âgées qui ne sont pas classées dans les cadres nosologiques habituels des maladies et qui menacent l'autonomie et la qualité de vie. Ils surviennent volontiers chez les personnes âgées fragiles et admettent des facteurs de risque communs : un âge très avancé, une perte d'autonomie, des troubles cognitifs et des troubles moteurs (29).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Chutes

Les chutes sont fréquentes chez tous les sujets âgés. Une personne sur trois chutera au moins une fois après 65 ans, une sur deux après 85 ans. Ceux qui ont un bon état de santé prennent parfois des risques inconsidérés et les plus fragiles accumulent souvent de multiples facteurs de risque de chute (30). Un pour cent des chutes seulement se complique de traumatisme grave mais, quelle qu'en soit sa gravité, la chute par le traumatisme psychologique et la peur qu'elle provoque marquent souvent l'entrée dans la dépendance. Les facteurs de risque de chute sont nombreux et souvent associés chez une même personne.

Troubles de la marche et de l'équilibre d'origine périphérique ou centrale

Le vieillissement du système nerveux et sensoriel est responsable chez la plupart des personnes âgées d'une instabilité réalisant parfois au maximum un tableau d'astasie-abasie. La marche devient précautionneuse, le sujet a tendance à s'accrocher aux objets qui l'entourent. On constate une diminution de la longueur et de la hauteur du pas. Cette marche incertaine peut être également en rapport avec des tableaux neurologiques plus formels : syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative ou vasculaire, syndrome cérébelleux, lacunes ou lésions ischémiques plus importantes, imprégnation en neuroleptiques, troubles cognitifs, etc.

Troubles visuels

Toute baisse de l'acuité visuelle, de la sensibilité aux contrastes, du champ visuel, toute altération de la vision binoculaire prédispose aux chutes surtout lorsque l'éclairage est mauvais.

Troubles cognitifs

Ils sont un facteur majeur de risque de chute par le manque d'attention qu'ils entraînent et les difficultés d'intégration corticale des données qui les accompagnent le plus souvent. De plus, dans la maladie d'Alzheimer, des troubles de la marche apparaissent précocement.

Iatrogénie

La prise de plus de trois médicaments par jour est un facteur de risque indépendant de chute. Tous les médicaments responsables d'une baisse de la vigilance (benzodiazépines, antidépresseurs, hypnotiques, neuroleptiques) et les traitements hypotenseurs, diurétiques et vasodilatateurs constituent également des facteurs de risque de chute.

Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque

Ils sont fréquents dans le grand âge : passage en FA ou flutter, bradycardie, BAV paroxystique. L'hypotension orthostatique qui est fréquente chez les sujets âgés n'est en fait que peu responsable de chutes (32).

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Crises comitiales

Enfin, les crises comitiales sur lésions ischémiques cérébrales peuvent ne se manifester que par une brève perte de connaissance ou un trouble de vigilance responsable de la chute.

Incontinence

L'incontinence urinaire est une maladie fréquente atteignant en particulier les femmes. Le fait d'avoir une incontinence urinaire est un handicap social majeur et représente un motif fréquent d'entrée en institution. Les causes en sont variées. Il peut s'agir d'une hyperexcitabilité vésicale, accessible aux médicaments, mais il faut toujours rechercher une incontinence par regorgement sur obstacle urétral. Dans ce cadre, les rétentions d'urine de constitution lente sont fréquentes dans les deux sexes. Elles sont souvent déclenchées par un traitement ayant des propriétés anticholinergiques ou par une constipation opiniâtre aboutissant au fécalome. Les mictions par regorgement peuvent être prises pour des manifestations d'incontinence et des globes vésicaux de plusieurs litres ne sont pas rares. Il faut absolument éviter de laisser se développer de tels globes car la sanction thérapeutique est le sondage à demeure durant 3 à 6 semaines, ce qui n'est pas dépourvu d'inconvénients : infections, allongement des durées de séjour, rééducation vésicale au décours, etc.

Troubles cognitifs

Ils peuvent être dus à un syndrome confusionnel aigu d'origine métabolique ou médicamenteux dans 90 % des cas (33) ou à un état démentiel chronique dont la cause la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer, dont l'incidence augmente fortement avec le vieillissement. D'après les données de l'enquête épidémiologique PAQUID (34), une femme sur trois après 80 ans et deux femmes sur trois après 90 ans sont atteintes de démence. La maladie d'Alzheimer représente 80 % des démences, les démences vasculaires ou mixtes seulement 20 %. Les démences sont actuellement le principal motif d'entrée en institution.

Dépendance

La dépendance résulte d'incapacités physiques ou mentales, conséquences des maladies liées au vieillissement (AVC, démences, arthrose, dégénérescence maculaire liée à l'âge). La dépendance est évaluée sur les capacités à être autonome pour les activités élémentaires de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, aller aux toilettes, être continent, se déplacer, manger) ou des activités instrumentales plus complexes (téléphoner, gérer son budget, utiliser les moyens de transport, se servir d'appareils ménagers, planifier les menus, etc.). La dépendance physique peut être très longtemps prise en charge à domicile par les services d'aide et de soins à domicile. La dépendance psychique, qui constitue la

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

seule vraie perte d'autonomie, est beaucoup plus difficile à gérer à domicile du fait de troubles du comportement et de la nécessité d'un encadrement et d'une stimulation quasi-permanente de ces patients.

À retenir :

- La population âgée est très hétérogène en termes de vieillissement et d'état de santé.
- Le vieillissement est sous la dépendance de facteurs intrinsèques (génétiques) et extrinsèques sur lesquels on peut agir : environnement, facteurs de risque vasculaire, maladies.
- On décrit trois sortes de personnes âgées :
  - celles qui ne présentent que des signes de vieillissement modérés et pas de maladies ;
  - celles qui sont fragiles ;
  - celles qui sont atteintes de maladies liées à l'âge.
- La diminution de la fonction rénale avec l'âge doit être connue et prédispose les sujets âgés à la iatrogénie.
- La connaissance des facteurs de risque de fragilité permet de mieux évaluer l'état de santé de sujets âgés qui semblent en pleine forme.

Références

1. Multani AS, Chang S (2007) WRN at telomeres: implications for aging and cancer. J Cell Sci 120: 713-21
2. Kudlow BA, Kennedy BK, Monnat RJ (2007) Werner and Hutchinson-Gilford Progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases. Nat Rev Mal Cell Biol 8: 394-404
3. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S *et al.* (2008) Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria syndromes. N Engl J Med 358: 592-604
4. Cambois E, Clavel A, Robine JM (2006) L'espérance de vie sans incapacité continue d'augmenter. Dossiers « solidarité et santé » n°2, avril-juin, Drees
5. Hayflick L (1992) The coming of age of WI-38. Adv Cell Culture 3: 303-16
6. Robert L, Labat-Robert J (1992) Le vieillissement des tissus conjonctifs. In : Gérontologie fondamentale, clinique, sociale. Maugourd MF, Duportet B, Eds. Montpellier, Sauramps Medical p. 25-37
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L (1997) Randomised double-blind treatment comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 350: 757-64
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA (1998) Prevention of dementia in the double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 352: 1347-51

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

9. Swinne C, Shapiro EP, Lima JA, Fleg JL (1992) Age related changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects. Am J Cardiol 69: 823-6
10. Andren B, Lindt L, Hedenstierna G *et al.* (1995) Left ventricular hypertrophy and a decreased E/A ratio are common echographic findings even in apparently 70 years old men. Cardiology in the elderly 3: 367-71
11. Fleg JL (1994) The effect of normative ageing on the cardiovascular system. Am J Geriatr Cardiol 3: 25-31
12. Rainfray M, Richard-Hartson S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP (2000) Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. Presse Med 29: 1373-8
13. Charmes JP, Merle L (1996) Les conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique. La Revue de Gériatrie 21: 447-52
14. Salive ME, Jones CA, Guralnik JM *et al.* (1995) Serum creatinin levels in older adults: relationship with health status and medications. Age Ageing 24: 142-50
15. Recommandation de Pratique Clinique (2002) Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique ANAES
16. De Vernejoul MC, Marie P (1993) Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine/Sciences 9: 1192-203
17. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, *et al.* (1992) Vitamine D and calcium to prevent hip fracture in elderly woman. N Engl J Med 327: 731-7
18. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM (2007) An integrated approache: biphosphonate management for the treatment of osteoporosis. Am J Manag Care13 (Suppl 11): S290-308
19. Tournis S, Economopoulos D, Lyritis GP (2006) Strontium ranelate: a novel treatment in post-menopausal osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 1092: 403-7
20. Salles N (2007) Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. Dig Dis 25: 112-7
21. Pilotto A, Salles N (2002) *Helicobacter pilori* infection in geriatrics. Helicobacter 7: 56-62
22. Woudstra T, Thomson ABR (2002) Nutrient absorption and intestinal adaptation with aging. Best Pract Res Clin Gastroenterol 16: 1-15
23. Woodhouse KW, O'Mahony MS (1997) Frailty and ageing. Age Ageing 26: 245-6
24. Rockwood K.(2005) Frailty an its definition: a worthy challenge. J Am Geriatr Soc 53: 1069-70
25. Fried LP, Tangen C, Walston J *et al.* (2001) Frailty in older adults. Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Med Sci 56A: M1-M11
26. Walston J, Hadley E, Ferrucci L, Guralnick J *et al.* (2006) Research agenda for frailty in older adults: towards a better understanding of physiology and etiology. Summary from the American Geriatric Sociatey/National Institute of Aging Research Conference on frailty in older adults. J Am Geriatr Soc 54: 991-1001
27. Walston J, McBurnie MA, Newman A *et al.* (2002) Frailty and the activation of inflammation and coagulation systems with and without clinical morbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 162: 2333-41
28. Studenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ *et al.* (2004) Clinical global impression of change in physical frailty: Development of a measure based on clinical judgment. J Am Geriatr Soc 52: 1560-6
29. Inouye SK, Studenski S, Tinetti M, Kuchel GA (2007) Geriatric syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc 55: 780-91
30. Speechley M, Tinetti M (1991) Falls and injuries in frail and vigourous community elderly persons. J Am Geriatr Soc 39: 46-52
31. Koski K, Luukinen H, Laippala P (1996) Physiological factors and medications as predictors of injurious falls in elderly people: a prospective population-based study. Age Ageing 25: 29-38

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

32. Liu BA, Topper AK, Reeves RA *et al.* (1995) Falls among older people: relationship to medication use and orthostatic hypotension. JAGS 43: 1141-5
33. Inouye SK, Charpentier PA (1996) Precipitating factors for delirium in hospitalised elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. JAMA 275: 852-7
34. Helmer C, Pérès K, Letenneur L *et al.* (2006) Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden of severity. Dement Geriatr Cogn Disord 22: 87-94

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Âge et cancer

F. Morin, J.P. Spano et J.F. Morère

Introduction

La population des pays industrialisés de l'Ouest est actuellement soumise à deux phénomènes démographiques. Le premier est le vieillissement régulier de la population. Le nombre de sujets âgés de plus 65 ans doit ainsi doubler aux États-Unis dans les 50 prochaines années. Le second est le glissement progressif des sujets du troisième âge vers un âge très élevé. Le nombre de sujets âgés de plus 85 ans sera ainsi multiplié par 4 dans la même période (1).

L'âge *per se* représente un facteur important de risques de cancer. La prise en charge du sujet âgé atteint de cancer représente donc un problème majeur de santé publique et un défi pour l'oncologie de demain. Cet article propose une brève revue des principaux aspects épidémiologiques et biologiques du cancer du sujet âgé.

Aspects épidémiologiques

En France, sur l'année 2000, 278 000 nouveaux cas et 150 000 décès par cancer ont été enregistrés. Cette augmentation de 63 % (entre 1978 et 2000) est en partie due au vieillissement de la population puisque, dans le même temps, le taux d'incidence standardisé sur l'âge n'a augmenté que de 30 %. Le nombre de décès a augmenté de 20 %, mais est entièrement dû au vieillissement de la population puisque le taux de décès standardisé sur l'âge a décru de 9 %.

En France, plus de 164 000 nouveaux cas de cancers paraissent chaque année chez les plus de 65 ans (tableau I). Les chiffres de mortalité reflètent aussi le poids de l'âge puisque, chez l'homme, 69,1 % et, chez la femme, 75 % des décès par cancer sont observés chez les sujets de plus de 65 ans. L'âge moyen de survenue d'un cancer est de 66,3 ans chez l'homme et de 64 ans chez la femme. Les décès surviennent en moyenne avec un décalage de 3,1 années chez l'homme et de 8,2 années chez la femme. Cette différence homme-femme s'explique avant

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau I – Répartition des cas incidents et des décès par sexe avant et à partir de 65 ans, et âge moyen (Rapport de la commission d'orientation sur le cancer, janvier 2003).

	0-64 ans	65 ans et +	Total	Part des 65 ans et +/ total (en %)	Âge moyen
Cas incidents estimés					
Hommes	59 874	101 151	161 025	62,8	66,3
Femmes	54 226	63 002	117 228	53,7	64
Décès estimés					
Hommes	28 494	63 817	92 311	69,1	69,4
Femmes	14 400	43 334	57 734	75	72,2

tout par la prédominance masculine des cancers de mauvais pronostic liés aux facteurs de risque tabac et alcool, c'est-à-dire le poumon, les voies aéro-digestives supérieures (regroupant les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage) et la vessie (tableau II).

Les sites les plus fréquents dans cette population âgée sont la prostate, la vessie, l'estomac, le côlon et le poumon ; la proportion variant de 51 % pour le poumon à 77 % pour la prostate. Chez la femme, le cancer gynécologique est surreprésenté dans la classe d'âge des plus de 65 ans, puisqu'il représente particulièrement 42 % des cas (tableau III).

Par ailleurs, les chances de survie décroissent avec l'âge. Au-dessus de 65 ans, les taux de survie à 5 ans sont plus mauvais pour un peu près toutes les tumeurs primitives et ce dans les deux sexes (2, 3). Dans l'étude EUROCAR 2, les taux de survie relatifs standardisés selon l'âge ont été comparés à ceux de sujets plus jeunes. Globalement, ces taux sont significativement plus faibles chez l'homme (41,2 *versus* 42,4 %) ainsi que chez la femme (48,2 *versus* 54 %).

Plusieurs explications à ce phénomène peuvent être formulées. Le vieillissement semble peser sur le pronostic plus par l'existence de comorbidité que par des modifications biologiques spécifiques, entraînant un profil biologique plus agressif de la maladie. Il semble surtout pouvoir exister dans cette population un retard au diagnostic et même, dans certains cas, un traitement suboptimal (4). Smith a ainsi pu observer sur 5 592 cas de cancers bronchiques qu'il existait une corrélation de l'âge avec l'absence de tout traitement, une moindre chance de thoracotomie, une plus grande probabilité de recours à la radiothérapie (5). Pour explorer cette question fondamentale de l'optimisation des schémas thérapeutiques, de plus en plus de nouveaux essais cliniques ciblent désormais leur population de référence sur la prise en charge des sujets âgés (≥ 70 ans).

Plusieurs facteurs liés soit au patient lui-même, soit au médecin, interviennent pour barrer l'accès un traitement optimal. Ils sont listés dans le tableau IV. La levée de ces barrières nécessite donc à la fois une information du public et une meilleure formation médicale en oncogériatrie.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau II – Nombre de cas de cancers par site chez la population française âgée de plus de 65 ans en 1999 (d'après Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0 ; IARC-Press, Lyon, 2004).

Incidence en France	Femme		Homme	
	+ 65 ans	Tous âges	+ 65 ans	Tous âges
Cavité buccale	945	1491	2 401	6 143
Nasopharynx	30	83	137	441
Autre pharynx	431	1 129	2 209	6 213
Œsophage	586	868	2 393	4 799
Estomac	2 046	2 618	3 385	4 925
Côlon, rectum	11 477	15 718	13 127	19 229
Foie	893	1 284	2 820	4 767
Pancréas	1 452	2 222	1 457	3 099
Larynx	140	320	1 826	4 512
Poumon	2 442	4 507	11 657	23 044
Mélanome	1 889	4 747	772	2 450
Prostate			22 760	29 434
Testicule			85	2 065
Sein	16 576	41 957		
Utérus (col)	1 434	4 149		
Utérus (corps)	3 565	5 994		
Ovaire	2 375	4 720		
Rein	1 369	2 343	2 262	4 459
Vessie	1 634	1 966	6 212	8 865
Cerveau, SNC	921	2 049	919	2 722
Thyroïde	652	2 826	105	816
Lymphome NH	2 482	3 898	2 546	5 239
Lymphome H	172	545	186	792
Myélome multiple	1 250	1 674	1 199	1 861
Leucémie	1 968	3 556	2 304	4 411
Total	61 250	117 407	86 271	151 335

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau III – Taux d'incidence pour 100 000 personnes, hommes et femmes, Canada (1998). Source : Bureau du cancer, Santé Canada fondé sur des données fournies par la Division de la statistiques sur la santé, Statistiques Canada.

Type de cancer – Homme	Âge < 65	Âge 65-84	Âge +85
Estomac	63,5	285,8	115,3
Côlon, rectum	378,5	1 455,7	501,6
Pancréas	56,5	236	86,5
Poumon	671,7	2237	496,9
Mélanome	134	34,8	
Prostate	284,9	2 898,3	1 209,9
Vessie et autres organes urinaires	257,3	924,1	324,8
Cerveau	61,5	0	
Lymphomes	234,2	523,5	165,9
Leucémies	71,3	253,5	112,5
Autres cancers	581,9	1 547,7	552,4
Type de cancer – Femme	Âge < 65	Âge 65-84	Âge +85
Estomac	0	82,2	56,6
Côlon, rectum	272,7	961,7	373,2
Pancréas	20,3	218,2	93,3
Poumon	460,1	918,9	156,5
Mélanome	84,0	0	
Sein	1 119,7	1 525,7	405,5
Utérus	288,3	377,8	65,3
Ovaire	131,8	182,6	45,8
Vessie et autres organes urinaires	103,6	284,6	99,7
Cerveau	10	0	
Lymphomes	161,7	372,9	106,1
Leucémies	6,1	126,2	70,7
Autres cancers	464,3	932,6	365

Tableau IV – Facteurs limitant l'accès à un traitement optimal.

Barrières liées au patient âgé	Barrières médicales
Éducation Isolement social Handicap – deuil Financières Adhésion pessimiste aux mythes du cancer	Insuffisances de formation en médecine gériatrique Psychologique Nihilisme thérapeutique

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Aspects biologiques

Le processus de cancérogenèse comporte plusieurs étapes : dans les années 1970, Fould a présenté son concept du « multi-hit-multi-step » à partir de ses observations sur la progression néoplasique. Une cellule normale doit subir toute une série de modifications, de survenue spontanée ou provoquée par des carcinogènes, avant d'être transformée en cellule tumorale. La cancérogenèse peut être considérée comme un long processus d'accumulations d'anomalies génétiques (ou mutations) jusqu'à un point de non-retour, *i.e.* jusqu'à l'irréversibilité qui correspond au cancer. L'accumulation nécessaire de ces mutations permet de mieux comprendre la rareté des cancers chez l'enfant et l'augmentation de leur incidence avec l'âge.

Les relations biologiques entre vieillissement et cancer existent à plusieurs niveaux.

Déficit de réparation de l'ADN

À l'échelon moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutations de gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

Il existe deux principales voies de cancérogenèse colorectale : toutes deux résultent d'une instabilité génétique, l'une, la plus fréquente, à l'échelon chromosomique (instabilité chromosomique), l'autre, à l'échelon des nucléotides (instabilité des locus microsatellites). Ces deux voies différentes à l'échelle moléculaire donnent des lésions semblables au plan morphologique (les adénomes) mais dont le génie évolutif vers le cancer est différent, plus fréquent dans la voie de l'instabilité des microsatellites. Plus globalement, des dysfonctionnements importants et cumulatifs des processus de réparation de l'ADN interviennent lors du vieillissement, augmentant ainsi de manière probabiliste le risque de cancer (6-8).

Voie de l'instabilité chromosomique

C'est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal : il concerne 80 à 85 % des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la polypose adénomateuse familiale (PAF). Ces cancers sont appelés LOH+ (*loss of heterozygoty*). Les cellules cancéreuses ont un contenu anormalement élevé en ADN (hyperploïdie), des pertes chromosomiques fréquentes (17p, 18q et 5q) et des mutations fréquentes des gènes *APC*, *p53* et *K-RAS*. Le gène *APC* (*adeno-*

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

matous polyposis coli) est un gène suppresseur de tumeur garde-barrière. Sa mutation constitutionnelle est responsable de la PAF. La mutation de ce gène est précoce dans le développement du cancer colorectal : son inactivation entraîne une hyperprolifération des cellules de l'épithélium colique. La mutation du gène *K-RAS* est elle aussi précoce dans la séquence adénome-cancer. Il s'agit d'un oncogène et sa mutation activatrice entraîne une augmentation de l'activité cellulaire avec transformation d'une hyperprolifération des cellules épithéliales en adénome. Le gène suppresseur de tumeur *TP53* code pour une protéine (p53) dont le rôle est celui de « gardien du génome ». Elle bloque le cycle cellulaire, permettant la réparation des lésions de l'ADN, et induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées. Sa mutation inactivatrice est plus tardive dans le développement du cancer colorectal, autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples.

Voie de l'instabilité des locus microsatellites (cancers RER+ ou MSI)

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15 % des cancers colorectaux sporadiques et est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de Lynch (HNPCC).

Les cancers sont appelés RER+ (*replication error*) ou MSI (*microsatellite instability*). Les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie), n'ont pas de pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes *MMR* (*mismatch repair*).

Ces six gènes codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose. La mutation ou la méthylation de la région promotrice des gènes MMR induisent une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler, préférentiellement au niveau des microsatellites, régions du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication.

La cellule acquiert un phénotype hypermutateur qui prédispose à la survenue de mutations dans certains oncogènes (gène pro-apoptotique *BAX*) ou gènes suppresseurs de tumeurs (gène du récepteur de type II du TGF-β).

La chronologie des mutations des cancers RER+ est mal connue : la mutation du récepteur de type II du TGF-β apparaît la plus précoce.

Au plan clinique, les cancers MSI sont plus souvent localisés dans le côlon proximal (transverse et droit). Les cancers colorectaux peuvent être classés en trois groupes selon le degré d'instabilité des microsatellites :

– les cancers MSI-H ont un haut niveau d'instabilité ;
– les cancers MSI-L ont un faible niveau d'instabilité ;
– les cancers MSS (microsatellite stable) n'ont pas d'instabilité.

Les cancers MSI-H ont un meilleur pronostic spontané que les cancers MSI-L et MSS, indépendamment du stade tumoral. Ils sont associés à un moindre risque de métastases.

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Méthylation

La méthylation de l'ADN au sein des séquences CpG situées au niveau des promoteurs est un mécanisme épigénétique mutagène qui conduit à l'arrêt d'une fonction génétique et affecte les gènes suppresseurs de tumeurs, tels que les gènes *p16* et *RB*, les gènes de croissance et de différenciation, et ceux des récepteurs aux œstrogènes (9, 10). Un certain nombre de gènes sont hyperméthylés tandis que plusieurs régions du génome sont hypométhylées. L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs rend silencieux certains gènes cruciaux. L'hyperméthylation de l'ADN fait l'objet de nombreuses recherches et plusieurs essais cliniques utilisant des inhibiteurs de méthylation sont en cours (notamment dans le risque de cancer du côlon). Mais il devient de plus en plus clair que l'hypométhylation peut aussi jouer un rôle dans le cancer en activant des gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique. Les implications thérapeutiques potentielles seront discutées dans les prochaines années.

Télomères

Le raccourcissement des télomères est un processus intrinsèque de sénescence cellulaire important.

Le télomère constitue un élément spécialisé de la partie terminale du chromosome eucaryote sans laquelle le chromosome est instable. La longueur des télomères est variable d'un type de cellules à l'autre. Le raccourcissement du télomère, jusqu'à une taille critique, pourrait être le signal de sénescence des cellules favorisant leur sortie du cycle cellulaire. La taille des télomères apparaît donc prédictive de la capacité de réplication des cellules. À l'inverse, la majorité des cellules immortalisées ne présentent pas de raccourcissement télomérique au cours des divisions ; cela peut les aider à proliférer de manière infinie. Une stabilité du télomère pourrait permettre de maintenir l'immortalité cellulaire. Les processus de sénescence et le cancer se caractérisent tous les deux par une importante instabilité chromosomique probablement secondaire à un raccourcissement des télomères. Ce phénomène pourrait orienter la perte d'hétérozygotie de telle sorte que la taille du télomère jouerait un rôle dans la susceptibilité individuelle et tissulaire au cancer.

La découverte récente de gènes qui joueraient un rôle régulateur de notre espérance de vie pourrait expliquer les différences entre les individus en termes de durée de vie, apporter des éclaircissements sur les raisons pour lesquelles certains individus développent un cancer dans la neuvième ou dixième décennie et d'autres pas. L'exemple peut être donné par certains gènes du chromosome 4 en cours d'étude, qui auraient une influence sur la durée de vie de certaines souris susceptibles de mourir d'un adénocarcinome du poumon et d'un autre type de cancer (11, 12).

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Apoptose

Les cellules à la fois sénescentes et tumorales semblent être résistantes à leur propre mort cellulaire programmée (gène mis en jeu : *bcl2*).

Il est maintenant reconnu que l'apoptose joue un rôle important dans plusieurs processus physiologiques, notamment le vieillissement et les maladies qui lui sont associées. L'apoptose joue un rôle à la fois positif et négatif dans le vieillissement. Le meilleur exemple de ce paradoxe est le rôle de l'apoptose dans la réduction de l'incidence du cancer, et dans la promotion des maladies neurodégénératives (13, 14).

Stress oxydatif

Le stress oxydatif est aussi un facteur de risque. L'accumulation au cours du cancer de dommages cellulaires causés par ce processus (formation de radicaux libres, initiation et propagation de la peroxydation lipidique) représente l'un des mécanismes importants de la carcinogenèse chez le sujet âgé (15, 16).

Carcinogènes

L'exposition aux carcinogènes (environnement professionnel, alimentation, etc.) devient un risque important de cancer avec le vieillissement. En effet, ce processus à long terme doit se concevoir comme cumulatif avec des conséquences génotoxiques (rayonnement UV, benzène, aflatoxine et tabagisme) ou phénotoxiques (terrain inflammatoire chronique, bactérie et cancer de l'estomac, amiante, diesel). Les substances génotoxiques jouent sur l'ADN (mutation, dimérisation, insertion hélicoïdale). Le mode d'action des substances phénotoxiques est plus proche d'un processus inflammatoire prolongé conduisant à des réactions immunitaires aberrantes, et l'émergence de clones mutés.

Mitochondrie

L'ADN mitochondrial est également sensible aux effets du vieillissement. La mitochondrie produit plus de 80 % de l'énergie cellulaire. Chez le sujet âgé, des aberrations génomiques mitochondriales conduisent à une diminution de l'énergie produite mais également à des mutations rapidement capitales au niveau de l'ADN mitochondrial. Ces anomalies mitochondriales posent le problème de la modification biologique de la cible de certaines thérapeutiques (anthracyclines) avec l'âge (17, 18).

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Immunologie

Des changements profonds et complexes se produisent dans le système immunitaire durant le processus de vieillissement. Les manifestations de l'immunosénescence sont une augmentation du risque de cancers, de maladies auto-immunes, ou de maladies infectieuses. Cette immunosénescence consiste en une modification des mécanismes de la reconnaissance antigénique (perte de reconnaissance de tumeurs hautement immunogènes) et de la capacité à produire une forte réaction spécifique soit humorale, soit cellulaire (19, 20).

Au total, on peut résumer les interactions âge/cancer selon le schéma suivant : l'instabilité de certains domaines chromatiniens (« higher order chromatin domains ») peut contribuer au vieillissement et aux phénomènes de cancérisation par différents mécanismes. Le premier est l'altération de l'expression génique qui influe sur l'état de différenciation cellulaire. Cette expression génique anormale, même si elle n'existe que dans une petite fraction de cellules, peut compromettre l'intégrité globale du tissu le prédisposant ainsi à la cancérisation. L'altération de l'intégrité chromosomale est une deuxième conséquence de cette instabilité des structures chromatiniennes. Le stress oxydatif associé à d'autres stress cumulatifs peut conduire à cette instabilité génomique. Celle-ci déclenche à son tour un ou plusieurs programmes effecteurs terminaux. L'apoptose constitue l'un de ces programmes reconnus. La régulation de la fonction mitochondriale est partie intégrante de ce mécanisme effecteur. La sénescence cellulaire apparaît comme un autre programme effecteur. Là encore, les interactions noyaux-mitochondries semblent jouer un rôle important.

Quant au génome, il influence l'expression de cette sénescence au niveau de l'organisme. Il régule en effet le niveau métabolique et les niveaux de défense oxydative et des mécanismes de réparation de l'ADN. Il code les déterminants des voies de signalisation et un certain nombre de produits géniques qui concourent à la protection de l'intégrité du génome ou qui déclenchent l'apoptose ou la sénescence en réponse à des lésions sévères.

Les télomères apparaissent aussi comme un facteur limitant dans certains tissus sujets à des lésions chroniques. Le rôle du raccourcissement des télomères dans la suppression tumorale reste cependant plus complexe qu'initialement envisagé.

Les tumeurs malignes du sujet âgé sont-elles moins agressives ?

Bien que ce soit difficile, voire impossible, à vérifier chez l'être humain, il semble que certaines tumeurs malignes, particulièrement les cancers du sein et de la prostate, aient une croissance plus lente, associée à une moindre dissémination

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

métastatique chez les sujets âgés. Cependant, d'autres maladies associées chez le sujet âgé et la polymédication fréquente rendent les données épidémiologiques issues des registres sur le cancer ou des principaux essais cliniques, difficiles à interpréter ; néanmoins, l'impression que les tumeurs malignes sont moins agressives chez les sujets âgés peut être en partie liée à des changements de la cellule tumorale elle-même, ou de son environnement moins fertile (21).

À titre d'exemple, des cellules de mélanomes injectées par voie sous-cutanée chez des souris âgées provoquent la formation d'une tumeur et la mort des souris en quelques semaines ; leur injection chez des jeunes souris entraînent une croissance tumorale et une mort de l'animal nettement plus rapide (21).

Cette différence peut être expliquée par la présence d'un microenvironnement moins riche et moins propice à la croissance tumorale. Par ailleurs, une déficience du système immunitaire liée à l'âge peut également être associée à une croissance tumorale plus lente. En effet, certains médiateurs de l'inflammation ou du système immunitaire peuvent promouvoir le développement tumoral en intervenant dans les phénomènes d'angiogenèse ou en tant que facteurs de croissance. La performance du système immunitaire décline avec l'âge. Par conséquent, la qualité de la réponse inflammatoire devient alors moins efficace ; ces observations pourraient donc contribuer à la diminution de l'agressivité des tumeurs avec l'âge.

Une autre hypothèse repose sur les caractéristiques propres de la cellule tumorale. Le cancer du sein, par exemple, est beaucoup plus agressif chez la femme jeune. Si l'on reprend les données anatomopathologiques de cancers du sein chez des femmes âgées, on remarque une présence plus fréquente de facteurs de « bon pronostic », comme la présence de récepteurs hormonaux, ou une prédominance de la diploïdie par rapport à l'aneuploïdie ou un indice de prolifération (taux de cellules en phase S) plus faible (22).

En conclusion, il est probable que certaines tumeurs ont des propriétés moins agressives chez les sujets âgés, du fait de la présence de marqueurs moléculaires et histologiques moins agressifs et/ou d'un microenvironnement moins favorable à la progression tumorale (altération des phénomènes d'angiogenèse et des protéines de la matrice extracellulaire).

Conclusion

L'incidence des cancers augmente manifestement avec l'âge du fait de multiples facteurs (baisse de la capacité de réparation de l'ADN, exposition prolongée aux carcinogènes, dysrégulation hormonale ou du système immunitaire). La corrélation âge-indolence est incertaine. Il existe des cancers « indolents » aussi bien chez des sujets jeunes que chez des sujets âgés et des évolutions fulgurantes de cancer peuvent se rencontrer également chez le sujet âgé. En revanche, par manque probable de sensibilisation ou d'information, les cancers chez le sujet

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

âgé sont souvent diagnostiqués à un stade avancé, souvent associé à une polypathologie ou masqué par un syndrome dépressif, ce qui altère leur pronostic.

Une meilleure information du public, une meilleure formation médicale en oncogériatrie ainsi que la conduite de grands essais cliniques mieux ciblés, devraient permettre une prise en charge thérapeutique optimale.

Références

1. Cohen HJ (1999) Management of cancer in the older person. Education book Am Soc Clin Oncology p 339-340
2. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Parodi S *et al.* (1998) Cancer in elderly patients: the population-based indexes in Europe (incidence, mortality survival and prevalence). Am Oncol 3: 55-6
3. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Mangone L, The ITACARE Working Group (1997) Cancer patient survival in the elderly in Italy. Tumori 83: 490-6
4. Goodwin JS, Hunt WC, Samet KM (1993) Determinants of cancer therapy in elderly. Cancer 72: 594-601
5. Smith TJ, Penberth L, Desch CE *et al.* (1993) Differences in initial treatment patterns and outcomes of lung cancer in the elderly. Lung Cancer 13: 235-452
6. Collado M, Blasco MA, Serrano M (2007) The common biology of cancer and ageing. Nature 448: 767-74
7. Finkel T, Serrano M, Blasco MA (2007) DNA damage signalling guards against activated oncogenes and tumour progression. Oncogene 26: 7773-9
8. Derks S, Postma C, Carvalho B *et al.* (2008) Integrated analysis of chromosomal, microsatellite and epigenetic instability in colorectal cancer identifies specific associations between promoter methylation of pivotal tumour suppressor and DNA repair genes and specific chromosomal alterations. Carcinogenesis (in press)
9. Das PM, Singal R (2004) DNA methylation and cancer. J Clin Oncol 22: 4632-42
10. LinksAgrawal A, Murphy RF, Agrawal DK (2007) DNA methylation in breast and colorectal cancers. Mod Pathol 20: 711-21
11. Schaetzlein S, Kodandaramireddy NR, Ju Z, Lechel A *et al.* (2007) Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. Cell 130: 863-77. Erratum in: Cell 2007 131: 190
12. Verdun RE, Karlseder J (2007) Replication and protection of telomeres. Nature 447: 924-31
13. Danial NN (2007) BCL-2 Family Proteins, Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death. Clin Cancer Res 13: 7254-63
14. Golubnitschaja O (2007) Cell cycle checkpoints: the role and evaluation for early diagnosis of senescence, cardiovascular, cancer, and neurodegenerative diseases. Amino Acids 32: 359-71
15. Martien S, Abbadie C (2007) Acquisition of Oxidative DNA Damage during Senescence: The First Step toward Carcinogenesis? Ann N Y Acad Sci 1119: 51-63
16. Singh KK (2006) Mitochondria damage checkpoint, aging, and cancer. Ann NY Acad Sci 1067: 182-90
17. Irminger-Finger I (2007) Science of cancer and aging. J Clin Oncol 25: 1844-51
18. Kujoth GC, Leeuwenburgh C, Prolla TA (2006) Mitochondrial DNA mutations and apoptosis in mammalian aging. Cancer Res 66: 7386-9

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

19. Rivera-Munoz P, Malivert L, Derdouch S *et al.* (2007) DNA repair and the immune system: From V(D)J recombination to aging lymphocytes. Eur J Immunol 37 (Suppl 1): S71-82
20. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. J Pathol 211: 144-56
21. Miller RA, Chrisp C, Jackson AU *et al.* (1998) Marker loci associated with lifespan in genetically heterogenous mice. J Gerontol Med Sci 53A: M257-M263
22. Ometzguine Y (1998) Le cancer du sein : dépistage et imagerie chez la femme âgée. Prise en charge des cancers mammaires et gynécologiques chez les personnes âgées. Eur School Oncol: 61-2

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Évaluation gérontologique standardisée

M. Rainfray

Introduction

La prise en soins des personnes âgées malades nécessite une approche globale prenant en compte les caractéristiques de la (ou des) maladie(s), mais aussi l'état psychologique de la personne âgée malade, de ses capacités fonctionnelles et du contexte social dans lequel elle évolue. Ceci est particulièrement vrai en cas de cancers du fait de la gravité ressentie du diagnostic et de la lourdeur potentielle des traitements. L'évaluation gérontologique globale ou « standardisée » a démontré son efficacité dans la prise en charge des personnes âgées à domicile ou pendant hospitalisation (1). Elle permet d'une part d'aboutir à des diagnostics précis et des thérapeutiques adaptées et, d'autre part, de mettre en place des stratégies préventives efficaces visant à maintenir un état de santé et d'autonomie optimal (2). Elle s'adresse plus particulièrement aux patients fragiles, très âgés ou à ceux ayant une pathologie grave nécessitant des thérapeutiques lourdes. Dans ces cas particuliers, elle apporte des données objectives qui contribuent à éclairer la prise de décision thérapeutique. La prise en charge d'une personne âgée souffrant de cancer est un excellent exemple de ce que peut apporter l'évaluation gérontologique standardisée (3, 4) puisqu'il faut à la fois évaluer les risques encourus par le patient du fait des traitements mais aussi faire le point sur les pathologies associées, l'état fonctionnel, cognitif et thymique et sur le mode de vie du patient. Il faut enfin dégager des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance aux traitements et de mortalité afin d'éclairer les décisions thérapeutiques. *In fine*, la collaboration entre oncologues et gériatres est devenue indispensable pour assurer une prise en charge efficace et raisonnable de ces patients (5).

L'objectif pédagogique est de connaître les principales étapes de l'évaluation gérontologique standardisée (EGS) et son intérêt.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Comorbidité

Toutes les pathologies associées doivent être soigneusement recherchées chez les patients ayant un cancer du fait des contre-indications aux traitements que peuvent constituer une insuffisance cardiaque, une atteinte rénale ou une neuropathie. Il est parfois difficile de retracer avec précision les antécédents médicaux des patients âgés et le repérage grâce aux traitements n'est pas toujours suffisant du fait du grand nombre de médicaments prescrits après 70 ans, parfois sur des présomptions diagnostiques insuffisamment étayées, parfois maintenus plus longtemps que l'état du patient ne le nécessiterait. Une réévaluation précise des traitements est donc la plupart du temps indispensable. La comorbidité peut être cotée selon l'index de Charlson qui donne l'espérance de vie restante en fonction de l'âge et de la comorbidité associée (6). D'autres index existent tels que la Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), cotée de 0 à 4 en fonction de l'existence et de la gravité de l'atteinte de 14 systèmes ou organes différents (7). L'intérêt de cet index au cours d'une évaluation gérontologique complète n'est néanmoins pas encore bien démontré.

Mobilité

Les troubles de l'équilibre et les chutes sont fréquents dans le grand âge. Toute restriction de mobilité est source de perte d'autonomie et de morbidité (infection urinaire, fonte musculaire, etc.). L'étude de la marche et de l'équilibre est donc un élément indispensable à l'évaluation d'une personne âgée. Plusieurs tests peuvent être utilisés.

« Get Up and Go », test minuté (8)

Ce test peut être fait facilement par le médecin à sa consultation. Il est rapide et facile à faire exécuter : le patient est installé dans un fauteuil avec accoudoirs. On lui demande de se lever, de traverser la pièce (3 mètres), de faire demi-tour, de revenir s'asseoir dans le fauteuil, en moins de 20 secondes. Le risque de chute est coté de 0 (aucun risque) à 5 (risque majeur). Un score supérieur à 3 ou un temps de réalisation supérieur à 20 secondes témoigne d'un risque de chute évident que l'on peut réduire, après avoir fait une étude sémiologique des troubles, par des interventions adaptées (aides instrumentales, aménagement du domicile, modifications thérapeutiques, renutrition).

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Appui monopodal

Tenu pendant plus de 5 secondes, pieds nus sur un sol dur, l'appui monopodal est en faveur d'un excellent équilibre. Il permet de déterminer les sujets les plus fragiles et à risque de chute (9).

État nutritionnel

L'appréciation de l'état nutritionnel est fondamentale chez une personne âgée ayant un cancer (10).

Le Mini Nutritionnal Assessment (MNA) est un test comportant 30 items, basé sur l'association de paramètres anthropométriques (index de masse corporelle, circonférence brachiale, du mollet, perte de poids récente), d'une évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives, maladie aiguë, escarres), de paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons, anorexie) et d'une évaluation subjective de la santé. L'administration du test demande entre 5 à 15 minutes. C'est un score composite mais qui a été bien validé en France et aux États-Unis chez 700 personnes âgées vivant à domicile, en institution ou hospitalisées (11). Ce test permet de classer 75 % des sujets en bien nourris (score > 24) ou dénutris (score < 17). Les sujets dont le score est compris entre 17 et 23,5 sont considérés comme à risque de dénutrition et doivent recevoir des conseils diététiques ou une aide domestique pour la préparation et la prise des repas. Parmi les paramètres les plus importants, la notion de constitution rapide d'une perte de poids dans les 3 derniers mois est fortement corrélée à la dénutrition et ses conséquences morbides : infections, escarres, perte d'autonomie. Les dosages de l'albumine et du cholestérol sanguins, prédictifs de mortalité dans une population de sujets âgés vivant à domicile, n'augmentent pas la sensibilité du test mais font partie du bilan de dénutrition avérée.

État fonctionnel

L'état fonctionnel est un déterminant majeur de la qualité de vie d'une personne âgée. Le fait de pouvoir se déplacer sans difficulté et d'être autonome pour les principales activités de la vie quotidienne est probablement plus important que le fait d'avoir une ou plusieurs maladies chroniques ou de prendre des médicaments. Certaines maladies comme l'accident vasculaire cérébral (AVC), la polyarthrose ou l'insuffisance cardiaque, du fait des troubles neurologiques, orthopédiques, de la dyspnée ou de l'asthénie qu'elles provoquent, ont un retentissement direct et rapide sur l'état fonctionnel des patients âgés dont l'appréciation conditionne ainsi en partie les décisions thérapeutiques ultérieures

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

(12). Ce n'est pas le cas du cancer. Il a été montré en effet que dans une population âgée de 86 ans en moyenne et suivie en longitudinal pendant 2 ans, le fait d'avoir un cancer n'influence pas la dégradation de l'état fonctionnel à l'inverse d'une maladie cardiaque ou d'un AVC (13). L'évaluation de l'état fonctionnel est importante pour apprécier les difficultés matérielles que pourra rencontrer le patient au cours de la prise en charge de sa maladie (pénibilité des transports, nécessité d'aides domestiques) et confirmer, le cas échéant, le retentissement sur la vie quotidienne des troubles cognitifs (tableau I).

Tableau I – Tests d'évaluation les plus utilisés.

• Marche-équilibre :
– Get up and go Test
– Station unipodale > 5 secondes
• Autonomie physique :
– ADL (*activities of daily living*)
– IADL (*instrumental activities of daily living*)
• Autonomie psychique : 4-IADL
• Fonctions cognitives : Mini Mental State Examination (MMSE) de Folstein
• Humeur : Geriatric Depression Scale (GDS)
• État nutritionnel : Mini Nutritionnal Assessment (MNA)

Deux scores sont utilisés pour évaluer cet état fonctionnel.

Score des ADL

Le score des ADL (*activities of daily living*) de Katz (14) apprécie les activités de base de la vie quotidienne : hygiène corporelle, habillage, possibilité d'aller aux toilettes, continence, déplacements, alimentation. Le score global va de 0 (totalement dépendant) à 6 (totalement autonome). Ce score ne permet pas de décider de l'autonomie ou de la dépendance mais plutôt d'évaluer avec précision la quantité d'aides à mettre en place le cas échéant et de comparer le patient à des périodes différentes (tableau II).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau II – Score des ADL (*activities of daily living*).

Grille ADL		1re évaluation Date : Score :	2e évaluation Date : Score :	3e évaluation Date : Score :
Hygiène corporelle	Autonomie Aide partielle Dépendant	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0
Habillage	Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage mais a besoin d'aide pour se chausser Dépendant	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller, se rhabiller ensuite Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide Grabataire	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0
Repas	Mange seul Aidé pour couper la viande ou peler les fruits Dépendant	1 ½ 0	1 ½ 0	1 ½ 0

Score des IADL

Le score des IADL (*instrumental activities of daily living*) de Lawton (15) évalue les activités instrumentales de la vie quotidienne qui concernent plus la capacité de vivre seul de manière autonome (faire ses courses, son ménage, jardiner, bricoler, etc.). Elles mettent bien en évidence les difficultés cognitives qui peuvent ne pas sauter aux yeux de prime abord. Quatre d'entre elles sont particulièrement importantes car prédictives de démence à 1 ans (16) : la capacité de gérer seul ses médicaments, son budget, de téléphoner, d'utiliser les moyens de transport (tableau III).

Ces grilles d'évaluation de l'autonomie (ADL et IADL) peuvent être remplies par le patient en autoquestionnaire ou par la famille, si le patient ne peut y répondre, avant la consultation. Il a été montré que l'évaluation de son état par le patient lui-même est plus exacte que celle faite par le famille ou par un soignant (17) à condition qu'il n'y ait pas de troubles cognitifs.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau III – Score des IADL (*instrumental activities of daily living*) ou activités instrumentales de la vie courante.

A – Activités courantes	
1 – Aptitude à utiliser le téléphone 1 Se sert normalement du téléphone 1 Compose quelques numéros très connus 1 Répond mais ne l'utilise pas spontanément 0 N'utilise pas du tout le téléphone 0 Incapable d'utiliser le téléphone	**5 – Blanchisserie** Non applicable : n'a jamais effectué de blanchisserie 1 Effectue totalement sa blanchisserie personnelle 1 Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas 0 Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres
2 – Les courses 1 Fait les courses normalement 0 Fait quelques courses normalement (moins de 3 achats) 0 Doit être accompagné pour faire des courses 0 Complètement incapable de faire des courses	**6 – Moyens de transport** 1 Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture 1 Organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport public 1 Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné 0 Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un
3 – Préparation des aliments Non applicable 1 Prévoit, prépare et sert normalement les repas 0 Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis 0 Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de manière plus ou moins adéquate 0 Il est nécessaire de lui servir des repas et de les lui servir	**7 – Responsabilité à l'égard de son traitement** 1 Est responsable de la prise correcte de ses médicaments 0 Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance 0 Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées
4 – Entretien ménager Non applicable : n'a jamais eu d'activité ménagère 1 Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle 1 Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits 1 Effectue quelques tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal 1 A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménager 0 Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	**8 – Aptitude à manipuler l'argent** Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent 1 Gère ses finances de façon autonome, recueille et ordonne ses revenus 1 Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants 0 Incapable de manipuler l'argent

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

B – Entretien quotidien	
1 – Propreté 1 Se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence 0 On doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide ou il a quelques accidents 0 Se mouille en dormant plus d'une fois par semaine 0 Se mouille éveillé plus d'une fois par semaine 0 Aucun contrôle sphinctérien	**4 – Soins personnels** 1 Toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide 0 Prend soin de soi d'une manière appropriée, avec occasionnellement une aide mineure (rasage) 0 Nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision 0 Nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage 0 Refuse toute aide de l'entourage pour rester net
2 – Alimentation 1 Mange sans aide 0 Mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas 0 S'alimente seul avec une aide modérée et est négligé 0 Ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter	**5 – Déplacements** 1 Se déplace dans les étages ou en ville 0 Se déplace dans le quartier, dans les environs proches 0 Se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide, une canne, un fauteuil roulant 0 S'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant, ne peut se mouvoir seul sans aide 0 Alité la plupart du temps
3 – Habillage 1 S'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe 0 S'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés 0 A besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés 0 A besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage 0 Complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres	**6 – Bains** 1 Se lave seul (baignoire, douche) sans aide 0 Se lave seul avec une aide pour rentrer dans la baignoire ou en sortir 0 Se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps 0 Ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave 0 N'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage
Somme totale = somme des scores des divers items	1 = indépendance 0 = dépendance

Fonctions cognitives

Mini Mental Status

Le Mini Mental Status (MMS) de Folstein est un test d'évaluation des fonctions cognitives comportant 30 items, qui renseigne sur l'orientation temporo-spatiale, la mémoire, l'attention et les capacités constructives (18). C'est un test très robuste, passé en interview relativement rapide (10 à 15 min), qui ne permet pas de dépister des altérations cognitives latentes ni de porter un diagnostic

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

étiologique précis mais qui donne une évaluation quantitative de l'état cognitif. La version française a été établie de manière consensuelle par le GRECO (19). Le score est influencé par le niveau socio-culturel, notamment le nombre d'années d'études effectuées et par l'âge (20). On sait que 95 % des personnes de plus de 65 ans en France ont un score supérieur à 24/30 et des scores moyens ont été établis sur la cohorte PAQUID en Aquitaine en fonction de l'âge et du niveau socio-culturel (21). Un score inférieur à 24/30 doit entraîner une enquête étiologique retraçant l'ancienneté des troubles, appréciant leur retentissement sur la vie sociale, la thymie, recherchant d'autres signes neurologiques associés tels que hallucinations, chutes, syndrome extrapyramidal, troubles de la déglutition. Ce bilan est complété par une étude TDM cérébrale à la recherche de lésions vasculaires (lacunes, AVC constitué, images de leucoencéphalopathie) ou tumorales (tableau IV).

Tableau IV – Mini Mental State (MMS) de Folstein.

Hétéroquestionnaire

Orientation
Quelle est la date complète aujourd'hui ?
Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponses dans l'ordre suivant :
1 – En quelle année sommes-nous ?
2 – En quelle saison.
3 – En quel mois ?
4 – Quel jour du mois ?
5 – Quel jour de la semaine sommes-nous ?
Je vais vous poser quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :
6 – Dans quelle ville nous trouvons-nous ?
7 – Quel est le nom du département où est située cette ville ?
8 – Dans quelle région sommes-nous ?
9 – Quel est le nom de l'hôpital (ou adresse du médecin) ?
10 – À quel étage sommes-nous ?

Apprentissage
Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir. Je vous les redemanderai tout à l'heure :
11 – Cigare
12 – Fleur
13 – Porte
Répétez les 3 mots

Attention et calcul
Voulez-vous compter de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
14 – 100-7=93
15 – 93-7=86
16 – 86-7=79
17 – 79-7=72
18 – 72-7=65

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

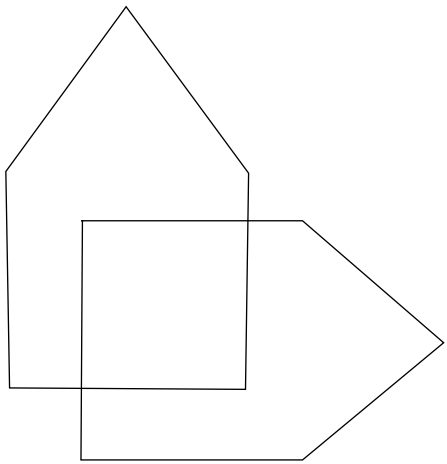
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Rappel
Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?
19 – Cigare
20 – Fleur
21– Porte

Langage
22 – Montrer un crayon : Quel est le nom de cet objet ?
23 – Montrer une montre : Quel est le nom de cet objet ?
24 – Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS NI DE SI NI DE ET »
Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vous dis »
25 – Prenez cette feuille de papier dans la main droite
26 – Pliez-la en deux
27 – Jetez-la par terre
28 – Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « Fermez les yeux » et dire au sujet « faites ce qui est écrit »
29 – Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : « voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez mais une phrase entière »

Praxies constructives
30 – Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Score total sur 30



Score total sur 30

Score aux 4-IADL

Ce score, qui teste la capacité du patient à utiliser le téléphone, les moyens de transport, la gestion des médicaments, la gestion du budget, est prédictif de démence à un an, indépendamment du score au MMS et de l'âge, et il permet

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

de sensibiliser le MMS et d'individualiser des sujets ayant un MMS supérieur à 24 et de réelles difficultés cognitives (16).

État thymique : Geriatric Depression Scate (GDS)

La dépression du sujet âgé prend des masques divers et les formes somatiques trompeuses sont fréquentes. L'anhédonie, l'autodépréciation, le sentiment d'être désormais inutile, la conviction de ne pas pouvoir guérir sont des expressions habituelles d'un état dépressif qu'il ne faut pas seulement attribuer à l'âge ou à la découverte du cancer. Les personnes âgées peuvent être déprimées depuis de longs mois lorsque le diagnostic est porté, parfois à l'occasion d'une affection organique grave. La GDS comportant 30 items a été bien validée dans une population de sujets âgés ambulatoires (22) et hospitalisés (23). Elle a l'avantage de ne pas comporter de questions portant sur des symptômes physiques qui, chez les sujets âgés, peuvent être en rapport avec de réelles pathologies organiques. Elle peut être administrée en auto- ou hétéroquestionnaire. Une version plus courte comportant 15 items est utilisée depuis 1986 et validée dans de nombreux pays (24). Chez les sujets ambulatoires, un score supérieur à 6/15 offre une sensibilité de 92 % et une spécificité de 81 %. Elle peut être utilisée chez les patients ayant des troubles cognitifs modérés mais le MMSE doit être supérieur à 14/30. Elle n'a pas été validée chez les patients hospitalisés. Enfin, une version plus courte de quatre items a été validée en France chez un petit nombre de sujets ambulatoires (25). Elle n'a qu'une valeur de dépistage (tableau V).

Tableau V – Geriatric depression scale (GDS) ou échelle de dépression du sujet âgé.

Geriatric Depression Scale (15 items)

1 – Êtes-vous fondamentalement satisfait de la vie que vous menez ?
2 – Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?
3 – Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?
4 – Vous ennuyez-vous souvent ?
5 – Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?
6 – Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?
7 – Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?
8 – Éprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?
9 – Préférez-vous rester chez vous plutôt que de sortir pour faire de nouvelles activités ?
10 – Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?
11 – Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?
12 – Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?
13 – Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?
14 – Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?
15 – Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Évaluation sociale : famille, entourage, revenus

Les personnes âgées sont très dépendantes affectivement de leur entourage familial et amical. Il est important de connaître la composition et la disponibilité de cet entourage. Certaines personnes peuvent en effet vivre longtemps à domicile tout en étant gravement handicapées si l'entourage est coopérant. *A contrario*, d'autres sont orientées plus tôt en institution du fait du manque de support familial ou amical. Il faut connaître le nombre d'enfants, de petits-enfants, leur lieu d'habitation et leur capacité ou volonté d'intervention auprès de leur parent. Il faut s'enquérir également des possibilités d'intervention assurées par les voisins, les amis et/ou des professionnels (aide-ménagère, auxiliaire de vie, garde de nuit, etc.). L'appréciation des revenus est toujours délicate. Il faut néanmoins connaître le montant de la retraite et l'existence d'éventuels biens mobiliers. L'allocation personnalisée autonomie, versée par les Conseils généraux après évaluation du niveau de dépendance, quels que soient les revenus, permet le financement d'un plan d'aide à domicile.

Projet de vie du patient et qualité de vie

Les personnes âgées ont souvent des idées assez précises de la manière dont elles veulent terminer leur existence. Il faut absolument en parler avec elles au moment où l'on annonce le diagnostic de cancer et propose un plan de traitement. La notion de « survie à tout prix » ou même de « guérison à tout prix » n'a pas la même valeur pour elles que pour des adultes plus jeunes et elles ont de surcroît une bonne appréciation de leur état de santé et d'autonomie. Certaines par ailleurs ne sont pas bien informées de ce que l'on peut vraiment faire pour elles. Des notions fausses concernant le cancer des sujets âgés circulent encore beaucoup dans les familles et les médecins traitants sont les mieux placés pour aider à corriger ces croyances familiales et aider la personne âgée et sa famille à prendre les décisions qu'elles jugent les plus appropriées à la situation. Actuellement, la majorité des personnes âgées accepte les traitements qu'on lui propose, en particulier la chimiothérapie, aussi bien en France qu'aux États-Unis (26). Tout comme chez les adultes, une information claire et précise doit être donnée. L'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte est toujours difficile. Les échelles intégrant des notions d'activité à plein temps ou à temps partiel, par exemple, sont difficilement applicables aux personnes âgées. Les conditions médicales les plus associées à une mauvaise qualité de vie sont l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique. Les symptômes tels que dyspnée, asthénie intense, douleur et perte d'autonomie sont les plus mal supportés. L'échelle de qualité de vie de l'EORTC a été validée chez les personnes âgées mais n'est disponible que pour des travaux de recherche.

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Résultats des programmes d'EGS appliqués aux patients de plus de 70 ans atteints de cancers

Dans la foulée des pionniers Balducci et Extermann au Moffitt Cancer Center de Tampa États-Unis, plusieurs équipes française et suisse ont établi une collaboration officielle entre oncologues et gériatres pour développer des programmes d'EGS. Le résultat le plus intéressant est le repérage systématique des patients les plus fragiles chez lesquels une comorbidité importante, une dénutrition et un état dépressif sont mis en évidence par l'EGS avant la mise en route du traitement du cancer alors que ces patients n'étaient pas repérés comme fragiles par l'évaluation habituelle (index de Karnofsky ou index de Performance) (4). L'intérêt de la répétition des EGS en cours de chimiothérapie et à la fin du traitement est en cours d'évaluation sur une cohorte de 300 patients (27). Il est probable qu'une surveillance conjointe gériatrique et oncologique pendant la durée du traitement et notamment pendant les périodes d'hospitalisation permettra de limiter la survenue de complications spécifiquement gériatriques comme le syndrome confusionnel (28), la perte d'autonomie, voire le syndrome de glissement. Des recommandations ont été élaborées par la Société internationale d'oncologie gériatrique (29). Plus récemment, une évaluation gérontologique spécifique, plus courte et basée sur des autoquestionnaires, a été proposée et validée dans une population de patients âgés de 65 à 87 ans atteints de cancers du sein, du côlon, du poumon ou de lymphomes (30) (*cf.* Annexe en fin d'article).

Conclusion

L'évaluation gérontologique standardisée est un outil utilisé au quotidien par les équipes gériatriques mais qui doit être exporté à toutes celles qui s'intéressent aux pathologies et aux traitements des personnes âgées. Utilisée dans les protocoles de recherche clinique, cette évaluation devrait permettre aux cancérologues de mieux préciser les indications et les résultats, en termes de morbidité globale, des traitements lourds chez les sujets âgés, en fonction de leurs pathologies associées et de leurs handicaps potentiels. Un travail de recherche clinique, financé par l'INCa, s'effectue en France actuellement pour valider un instrument de screening des patients qui bénéficieraient d'une consultation de gériatrie et d'une EGS (ONCODAGE).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

À retenir :

- L'EGS permet de dépister les facteurs de fragilité chez les patients atteints de cancer.
- L'EGS permet d'éclairer la décision thérapeutique.
- L'EGS doit permettre de mettre en place un plan de soins et d'aide personnalisé.
- La recherche clinique permet d'affiner l'EGS en fonction de différentes situations.
- Des outils de screening devraient permettre de réserver l'EGS à des patients sélectionnés.

Références

1. Appelgate WB, Miller ST, Graney MJ (1990) A randomized control trial of a geriatric assessment unit in a community rehabilitation hospital. N Engl J Med 322: 1572-8
2. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD *et al.* (1993) Effects of comprehensive geriatric assessment on survival, residence and function:a meta-analysis of controlled trials. Lancet 342: 1032-6
3. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, *et al.* (1996) Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. Cancer 77: 395-401
4. Terret C, Albrand G, Droz JP (2004) Geriatric assessment in elderly patients with prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2: 236-40
5. Terret C, Zulian G, Droz JP (2004) Statements on the interdependence between the oncologist and the geriatrician in geriatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol 2: 127-33
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL *et al.* (1987) A new method of classifying prognostic co morbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chron Dis 40: 373-83
7. Miller MD, Paradis CF, Houck PR *et al.* (1992) Rating chronic medical illness burden in gerontopsychiatric practice and research : appli cation of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychatr Res 41: 237-48
8. Podsialo D, Richardson S (1991) The timed "Up and Go": a test of basic functionnal mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 39: 142-8
9. Vellas B, Rubenstein LZ, Ousset PJ *et al.* (1997) One-leg standing balance and functionnal status in a population of 512 community living elderly persons. Aging Clin Ex Res 9: 95-98
10. Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie : la consultation. Mai 2000 (site web IUT Diététique Tours)
11. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ (1994) Mini Nutritionnal Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritionnal state of elderly patients. Facts & Res Gerontol Suppl nutrition: 21-60
12. Kiely Dan K, Morris JN, Morris SA *et al.* (1997) The effect of specific medical conditions on functionnal decline. J Am Geriatr Soc 45: 1459-63
13. Extermann M, Overcash J, Lyman GH *et al.* (1998) Comorbidity and functionnal status are independant in older cancer patients. J Clin Oncol 16: 1582-87

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

14. Katz S, Downs TD, Cash HR *et al.* (1970) Progress in development of the index of ADL. The Gerontologist 10: 20-30
15. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist 9: 179-86
16. Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L (1993) Four Instrumental Activities of Daily Living as a predictor of one-year incident dementia. Age and Ageing 22: 457-63
17. Elam JT, Graney MJ, Beaver T *et al.* (1991) Comparison of subjective ratings of function with observed functionnal ability of frail older persons. Am J Public Health 81: 1127-30
18. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. J Am Geriatr Soc 40: 922-35
19. Poitrenaud J, Kalafat M, Hugonot-Diener L, Piette F, GRECO (1998) Standardisation et étalonnage français du MMS. Journées de neurologie de langue française, Paris, avril 1988
20. Dealberto MJ, Gagnon M, Barberger-Gateau P *et al.* (1992) Influence du niveau d'études sur un test de dépistage de la démence, le Mini-Mental State Examination. Rev Epidemiol Santé Publ 40: 93-101
21. Gagnon M, Letenneur L, Dartigues JF *et al.* (1990) Validity of the Mini-Mental State Examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents. Neuroepidemiology 9: 143-50
22. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL *et al.* (1983) Development and validation of a geriatric depression scale : a preliminary report. J Psychatr Res 17: 37-49
23. Lyness JM, Noel TK, Cox C *et al.* (1997) Screening for depression in elderly primary care patients. A comparison of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. Arch Intern Med 157: 449-54
24. Scheikh JI, Yesavage JA (1986) Geriatric depression scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. ClinGerontol 5: 161-73
25. Clement JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F (1997) Development and contribution of a brief french version of the Yesavage Geriatric Depression Scale. Encephale 23: 91-9
26. Extermann M, Albrand G, Chen H *et al.* (2003) Are older French patients as willing as older american patients to undertake chemotherapy? J Clin Oncol 21: 3214-9
27. Rainfray M, Fonck M, Mathoulin-Pélissier S (2004) Development of an evaluation methode of elderly condition in patients receiving chemotherapy treatment. Geriatric oncology protocol in Aquitaine country (abstract). Intern Soc Geriatric Oncol
28. Tuma R, Deangelis L (2000) Altered mental status in patients with cancer. Arch Neurol 57: 1727-31
29. Extermann M, Bernabei R, Droz JP *et al.* (2005) Use of Comprehensive Geriatric Assessment in older cancer patients. Recommandations from the Task Force on CGA of the International Sociaty of Geriatric Oncology. Crit Rev Oncol Hematol 55: 241-30
30. Hurria A, Gupta S, Zauderer M *et al.* (2005) Developping a cancer-specific geriatric assessment. A faisability study. Cancer 104: 1998-2005

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Annexe – EORTC QLQ-30.	**Non**	**Oui**
1 – Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2
2 – Avez-vous des difficultés à faire une *longue* promenade ?	1	2
3 – Avez-vous des difficultés à faire un *petit tour* dehors ?	1	2
4 – Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2
5 – Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2
6 – Êtes-vous limité(e) d'une manière ou d'une autre pour accomplir soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2
7 – Êtes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2

Au cours de la semaine passée	**Pas du tout**	**Un peu**	**Assez**	**Beaucoup**
8 – Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9 – Avez-vous eu mal ?				
10 – Avez-vous eu besoin de repos ?				
11 – Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?				
12 – Vous êtes-vous senti(e) faible ?				
13 – Avez-vous manqué d'appétit ?				
14 – Avez-vous eu des nausées ?				
15 – Avez-vous vomi ?				
16 – Avez-vous été constipé(e) ?				
17 – Avez-vous eu de la diarrhée ?				
18 – Êtiez-vous fatigué(e) ?				
19 – Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?				
20 – Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?				
21 – Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?				
22 – Vous êtes-vous fait du souci ?				
23 – Vous êtes-vous senti(e) irritable ?				
24 – Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?				
25 – Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?				

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

26 – Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?				
27 – Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales ?				
28 – V28 – Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?				

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29 – Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état physique au cours de la semaine passée ?

1		2		3		4		5		6		7

Très mauvais Excellent

30 – Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1		2		3		4		5		6		7

Très mauvais Excellent

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Chirurgie des cancers digestifs chez les patients âgés

P. Wind, A. Ekeuh Kakanou et J. Benichou

Introduction

Les tumeurs digestives, notamment celles du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas, sont parmi les tumeurs les plus fréquentes du sujet âgé (1). Compte tenu du vieillissement de la population française et de l'augmentation de l'incidence de ces tumeurs avec l'âge, surtout après 70 ans, la proportion de patients âgés atteints d'un cancer nécessitant une intervention chirurgicale augmente régulièrement (2). On estime qu'aux États-Unis, à partir de 2010, la mortalité par cancer sera en première position devant celle par maladies cardio-vasculaires (3). Physiologiquement, le vieillissement est associé à une perte progressive des capacités de réserve, même chez les individus sans comorbidités apparentes. Le vieillissement est alors surtout visible en cas d'augmentation des besoins métaboliques telle qu'elle se produit après une intervention chirurgicale. Pourtant, la chirurgie d'exérèse reste le traitement de référence des tumeurs digestives, permettant d'obtenir des survies prolongées et un espoir de guérison.

Malgré les progrès dans la prise en charge des patients âgés ces deux dernières décennies, leur espérance de vie reste souvent sous-estimée, entraînant alors la mise en route d'un traitement initial inadapté. Une étude (4) montrait que, quel que soit le stade du cancer, la proportion de patients recevant un traitement potentiellement curatif diminue avec l'âge et que cette attitude est responsable d'une surmortalité parmi les formes localisées pendant la première année suivant le diagnostic. Plus récemment, Bailey *et al.* (5) ont montré que les différences dans les recommandations de traitement sont finalement peu expliquées par la présence d'une comorbidité, la pression économique, la perception de l'état physique ou mental, la faculté de prendre soin de soi ou encore la présence de symptômes. En fait, les deux facteurs limitant l'accès aux soins sont l'âge et les conditions socio-économiques. On estime pourtant que l'espérance de vie d'une personne atteignant l'âge de 65 ans est de 17,5 ans et celle d'une personne atteignant 85 ans est de 6 ans (1).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Le deuxième facteur limitant la prise en charge optimale des sujets âgés est la fréquence de la comorbidité. Dans une étude sur des patients atteints de cancer gastrique (6), une pathologie chronique était présente chez 41,3 % de la population âgée de plus de 65 ans, et au moins deux ou plus chez 35,1 %. Cette comorbidité réduit chez les sujets âgés la possibilité de surmonter une complication postopératoire et est à l'origine d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires, notamment celles dues à des causes extrachirurgicales. Les comorbidités les plus fréquentes (7) sont : un antécédent de cancer (47 %), une maladie neurologique (22 %) et une insuffisance coronaire (16 %). Le tableau I montre la classification ASA utilisée couramment pour évaluer le risque anesthésique et obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité périopératoires.

Chez les patients âgés, la morbidité et la mortalité sont plus élevées après laparotomie qu'après des interventions non abdominales (8). Ainsi, le traitement des pathologies abdominales est à l'origine d'un taux élevé de complications et de décès par rapport aux sujets plus jeunes. Bien que la mortalité postopératoire ait diminué chez les patients chirurgicaux de plus de 65 ans, grâce notamment à la qualité de la surveillance et des soins périopératoires, la morbidité reste en général nettement plus fréquente dans cette population. Or, il apparaît que la survenue d'une complication postopératoire non létale est un facteur prédictif de mortalité à plus long terme (7) (tableau II).

Initialement, dans la prise en charge des cancers digestifs, la laparoscopie était principalement réservée pour le bilan d'extension intra-abdominale des tumeurs dont le taux de résécabilité est faible, comme celles du pancréas ou de l'estomac, afin d'éviter une laparotomie inutile. Elle a connu en quelques années un développement rapide pour le traitement des pathologies tumorales pour s'imposer, au même titre que la laparotomie, dans le traitement de certains cancers, notamment le cancer colorectal. Globalement, la laparoscopie tend à permettre une hospitalisation plus courte, une déambulation plus rapide, une diminution de la douleur postopératoire et un retour plus rapide à l'activité antérieure, elle apparaît donc comme un choix logique pour la population âgée. C'est pourquoi, la laparoscopie s'est développée parallèlement pour le traitement des cancers digestifs dans la population âgée, permettant d'obtenir des suites rapidement favorables et un retour plus rapide à la physiologie de départ, avec notamment une reprise plus rapide du transit et de l'alimentation, une diminution de la durée de séjour et des complications cardio-vasculaires (9). Cependant, l'interprétation des résultats des études publiées doit restée prudente. Une des difficultés pour transposer à la population âgée les résultats des travaux randomisés concernant la chirurgie d'exérèse des cancers digestifs est que cette population est sous-représentée dans la plupart des cas, surtout vers les âges extrêmes. Les travaux portant spécifiquement sur la population âgée sont eux souvent rétrospectifs. Les biais sont considérables car dans les séries chirurgicales le recrutement est le résultat d'une sélection effectuée par le médecin traitant ou les différents spécialistes.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau I – Score ASA.

Score	État de santé du patient
1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique
2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère
3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante
4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque, etc.)
5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale

ASA = American Society of Anesthesiologists.

Tableau II – Facteurs prédictifs de mortalité à long terme chez les patients âgés chirurgicaux (7).

Paramètres cliniques	Risque relatif (intervalle de confiance)	Valeur de *p*
Complications rénales* postopératoires	6,07 (2,23–16,52)	<0,0001
Antécédent de cancer	2,44 (1,78–3,38)	<0,0001
Complications* pulmonaires postopératoires	2,41 (1,30–4,48)	0,005
Score ASA > 2	2,27 (1,61–3,21)	<0,0001
Antécédent de maladie neurologique	1,59 (1,13–2,24)	0,008
Âge	1,42 (1,11–1,81)	0,005

*Complications postopératoires non létales.

Cancers colorectaux

L'incidence annuelle des cancers colorectaux est de 36 000 en France et de 140 000 aux États-Unis. Ils surviennent dans 90 % des cas chez des patients de plus de 50 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 65 ans (10).

Les sujets âgés de plus de 65 ans, et surtout de plus de 80 ans, ont une plus grande fréquence de cancer localisé dans le côlon droit (11). Dans la mesure où dans cette population, 40 % des cancers sont localisés dans le côlon droit et donc inaccessibles à une simple rectosigmoïdoscopie, une coloscopie complète est

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

l'exploration de choix chez ces patients. La présence d'une anémie au moment du diagnostic est également plus fréquente dans les groupes de patients les plus âgés, mais cette donnée est probablement liée à la plus grande fréquence de localisation droite. D'autres caractéristiques ont été rapportées chez les patients âgés de plus de 80 ans (11), telles qu'une découverte à un stade plus avancé (présence de métastases ganglionnaires et viscérales), un taux de résécabilité plus faible et la nécessité d'une chirurgie en urgence plus fréquente. Dans ces études, la sélection des patients âgés devant être opérés est importante, comme le traduit l'absence d'élévation de la comorbidité, même chez les plus âgés d'entre eux (âge supérieur à 85 ans).

La mortalité postopératoire après exérèse colorectale est principalement liée à l'état général des patients et au caractère urgent de l'intervention pour occlusion ou perforation. Dans une méta-analyse (12), incluant des patients opérés électivement ou en urgence et de façon curative ou palliative, le taux moyen des décès postopératoires était de 3 % pour les patients âgés de moins de 65 ans, de 6,4 % pour ceux âgés de 65-74 ans, de 8,6 % pour les 75-84 ans et de 19,4 % au-delà. En fait, les taux de décès postopératoires pour la chirurgie purement élective sont sensiblement les mêmes dans toutes les tranches d'âges au-delà de 65 ans, et les différences de mortalité globale sont probablement expliquées par la plus grande proportion d'interventions en urgence dans la population âgée (tableau III). Le taux d'interventions en urgence était de 33 % pour les patients âgés de plus de 70 ans contre 18 % en dessous. Dans une étude (13), le taux de décès après intervention en urgence était de 38 % pour les patients âgés de plus de 80 ans, de 24 % pour ceux âgés de 74-80 ans et de 6 % en dessous. L'âge seul influe donc peu sur la mortalité postopératoire de la chirurgie élective en raison de la possibilité de sélection des patients.

L'état général des patients est le deuxième déterminant de la mortalité postopératoire. Dans une étude, 78 % des décès postopératoires sont survenus chez des patients d'âge supérieur à 70 ans, et 55 % des décès étaient liés à des complications cardio-pulmonaires (14). La cause principale de décès postopératoires chez les patients plus jeunes est la survenue d'une désunion anastomotique (12). Le taux de fistule anastomotique n'augmente pas avec l'âge. Il n'y a donc pas d'argument pour modifier la technique opératoire habituelle chez les patients âgés.

Après résection colique par laparoscopie, on a pu montrer un bénéfice sur la morbidité postopératoire, la durée d'hospitalisation, la conservation de l'indépendance des personnes âgées et un retour plus rapide à leurs activités antérieures par rapport à ceux opérés par laparotomie (15). La morbidité, et spécialement la morbidité cardiaque et pulmonaire, est plus basse qu'après laparotomie. Néanmoins, même en laparoscopie, la durée opératoire, la durée de séjour en réanimation et la durée globale d'hospitalisation restent plus longues que chez les patients plus jeunes (16). Les craintes initiales des conséquences de l'hyperpression abdominale et des effets métaboliques du CO_2 de la laparoscopie dans la population, même la plus âgée, se sont révélées injustifiées et il n'y a pas majoration des complications liées au pneumopéritoine au CO_2 et à la nécessité d'un Trendelenbourg important. Enfin, bien qu'à l'origine, la

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

résection colique par laparoscopie pour cancer était plutôt réservée, en dehors des études contrôlées, aux patients ayant un facteur d'incurabilité en raison du risque potentiellement accru de récidives, il apparaît que les survies à distance sont identiques à celles de la laparotomie (17).

Si globalement, les taux de survie à long terme sont réduits chez les patients âgés, les taux de décès spécifiquement liés au cancer, surtout dans les groupes de patients opérés de façon curative, sont sensiblement les mêmes (12). La réduction de survie chez les patients âgés peut être liée à une découverte du cancer souvent à un stade plus évolué, à une augmentation de la mortalité postopératoire et à une plus faible proportion de patient ayant une chirurgie curative ou recevant une chimiothérapie postopératoire. L'influence de l'âge sur la prise en charge des patients est particulièrement reflétée dans cette étude récente sur le cancer rectal incluant 21 390 patients de 1991 à 2002, qui montre que les plus âgés avaient moins de radiothérapie, moins de résection radicale, moins d'attente ganglionnaire histologique et un risque relatif de décès lié au cancer multiplié par 1,37 par demi-décennie à partir de l'âge de 70 ans (18).

Tableau III – Principales caractéristiques des cancers colorectaux chez les patients âgés.

	Âge en années			
	< 65	**65–74**	**75–84**	**> 85**
Stade de Dukes				
Stade 1	16 %	15 %	14 %	10 %
Stade 2	33 %	36 %	37 %	36 %
Stade 3	30 %	28 %	28 %	29 %
Stade 4	22 %	21 %	22 %	25 %
Chirurgie en urgence	11 %	15 %	18 %	29 %
Taux de survie				
Survie à 2 ans		91 %	77 %	62 %
Survie chirurgie curative à 2 ans*		92 %	82 %	65 %

*Mortalité postopératoire incluse.

Métastases hépatiques des cancers colorectaux

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal, des métastases hépatiques sont présentes dans 10 % à 25 % des cas au moment du diagnostic ou alors surviendront dans les trois années suivant la résection de la tumeur primitive chez environ 20 % des patients. Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale est le traitement de choix des métastases hépatiques des cancers colorectaux avec des

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

survies à 5 ans de l'ordre de 25 % (19). La survie est meilleure s'il y a moins de quatre métastases, si leur taille est inférieure à 5 cm, si elles sont apparues plus de 2 ans après la résection colorectale, s'il n'y avait pas de métastases ganglionnaires sur la tumeur primitive et si le taux d'antigène carcino-embryonnaire est normal ou peu élevé.

Plusieurs études (20, 21) ont rapporté chez les patients âgés des résultats, après résection hépatique, équivalents à ceux d'une population standard justifiant ainsi une approche agressive. Sur foie sain, même des résections hépatiques, aussi importantes qu'une hépatectomie droite, ont des taux de complications et une fonction hépatique postopératoires similaires à des patients plus jeunes (22). Cependant, après résections hépatiques majeures pour métastases (résection de cinq segments ou plus), les patients âgés de plus de 65 et surtout de plus de 80 ans, ont un risque accru de décès par défaillance hépatique postopératoire (23). La mortalité après résection hépatique pour métastases chez les patients de plus de 65 ans varie de 4 à 11 % (24). Mais la mortalité peut atteindre 30 % pour ceux ayant eu une hépatectomie droite élargie au segment IV ; la cause principale de décès postopératoire étant liée à la survenue d'une insuffisance hépato-cellulaire. Bien qu'un travail (25) ait montré que les capacités régénératrices du foie chez le sujet âgé étaient équivalentes à celles des patients plus jeunes, il existe chez eux une réserve fonctionnelle hépatique primitivement plus basse telle que le témoigne la diminution de la synthèse protéique hépatocytaire. Les autres complications fréquentes sont cardio-pulmonaires et infectieuses (20, 23). Une résection hépatique étendue chez le sujet âgé ne peut donc être envisagée qu'après sélection rigoureuse.

Cancer du pancréas

Environ deux tiers des patients ayant un cancer du pancréas ont plus de 65 ans (26). La duodénopancréatectomie (DPC) est le traitement de choix des tumeurs de la tête du pancréas mais également de celles de la voie biliaire intrapancréatique et des tumeurs oddiennes. Les études antérieures rapportaient des mortalités de plus de 20 % (27) et, jusqu'en 1980, il était habituel de penser que les patients âgés de plus de 70 ans justifiaient simplement d'un traitement palliatif compte tenu de l'importance de la mortalité postopératoire et du mauvais pronostic après exérèses pancréatiques. Une étude de l'Association française de chirurgie (28) incluant 787 résections pancréatiques réalisées entre 1982 et 1988 concluait que les résections pancréatiques devaient être évitées chez les patients âgés de plus de 70 ans ayant une défaillance viscérale associée. Actuellement, la mortalité et la morbidité de cette intervention dans les centres spécialisés sont respectivement de 6 % et 40 % chez les patients âgés de plus de 70 ans (29). Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus chez les patients âgés de moins de 70 ans (29). Cependant, la comparaison des facteurs de risque entre les deux groupes laisse supposer que

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

les patients âgés de plus de 70 ans ont été soigneusement sélectionnés. Là encore, l'âge chronologique n'est pas isolement lié de façon significative à la survenue de complications postopératoires ou à la survie à distance. Un travail récent (30) incluant 39 463 malades opérés entre 1998 et 2003 aux États-Unis montrait que la mortalité de la DPC était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (8,2 % *versus* 4,8 %, $p < 0{,}0001$), chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 50 ans (9,5 % *versus* 2,6 %, $p < 0{,}0001$) et enfin dans les équipes les moins entraînées (moins de 5 DPC/an, mortalité de 11,1 %) comparées aux équipes pratiquant plus de 18 DPC par an (mortalité de 2,7 % ; $p < 0, 0001$). La mortalité après résection pancréatique distale est plus faible et restait significativement associée au sexe masculin, à l'âge et au volume d'activité. Globalement un âge supérieur à 70 ans et une comorbidité, cardiaque ou pulmonaire, restent des facteurs majorant la mortalité après résection pancréatique, même dans les centres à haut volume d'activité (31).

Un tiers seulement des patients atteints d'un cancer du pancréas peuvent être candidats à une chirurgie d'exérèse en raison de la découverte fréquente du cancer à un stade avancé. Le taux de résection est plus bas chez les patients âgés de plus de 70 ans (25 %), mais principalement parce que l'état général reste le principal déterminant de l'opérabilité chez les patients âgés, et non pas en raison de la découverte plus fréquente d'une maladie localement avancée ou de métastases (32). Malgré une augmentation de la survie ces 20 dernières années, le pronostic de ce cancer reste mauvais avec une survie globale à 5 ans de 5 % et une survie après résection de 0 à 11 % (29, 32). Cependant, dans le sous-groupe des patients ayant des tumeurs de moins de 2 cm, sans envahissement ganglionnaire ni infiltration périnerveuse, le pronostic est meilleur avec des survies aux alentours de 20 % (33).

Cancer gastrique

Parallèlement à la diminution générale de l'incidence du cancer de l'estomac dans les pays occidentaux, la proportion de cancer gastrique chez les patients âgés de plus de 70 ans augmente en rapport avec l'augmentation générale de l'espérance de vie (34). Chez ces patients, le cancer gastrique est plus souvent découvert à un stade localement avancé ou avec des métastases hépatiques, mais dans les séries chirurgicales les stades TNM après résection sont équivalents. Une dénutrition préopératoire est présente chez 44 % des patients (6) et peut justifier support nutritionnel périopératoire.

La gastrectomie est le traitement de référence des cancers de l'estomac. Le pronostic est fonction du stade histologique avec principalement deux variables péjoratives, l'atteinte de la séreuse et l'existence d'une atteinte ganglionnaire. Deux types de gastrectomie sont habituellement réalisés pour traiter les cancers gastriques : gastrectomie distale avec rétablissement de continuité par anastomose

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

gastro-jéjunale pour les tumeurs localisées dans l'antre gastrique et gastrectomie totale avec rétablissement de continuité par anastomose œso-jéjunale sur anse en Y dans les autres cas. Actuellement, la modification de la localisation des cancers de l'estomac avec une augmentation des cancers proximaux (34) est responsable d'une augmentation du nombre de gastrectomie totale chez les patients âgés. L'extension du curage ganglionnaire est un sujet de controverse.

Il est admis, même chez les patients de plus de 80 ans, qu'une attitude agressive vis-à-vis du cancer gastrique est justifiée en raison d'une espérance de vie équivalente à celle des autres tranches d'âge. Dans une étude japonaise (35) incluant 292 patients dont 60 avaient plus de 70 ans au moment de la gastrectomie totale, la survie à 5 et 10 ans était respectivement de 48,6 % et 23,2 % dans ce dernier groupe contre 49,4 % et 33,6 % chez les patients de moins de 70 ans. La mortalité due au cancer était la même dans toutes les tranches d'âge. Cependant, dans une enquête de l'Association française de chirurgie (36), la survie globale tous âges confondus à 5 ans était de 41 %. Les survies à 1 et 2 ans étaient de 74 % et 61 % chez les patients de moins de 70 ans et seulement de 55 % et 44 % chez les patients plus âgés. À 5 ans, 54 % des décès chez les moins de 50 ans étaient liés au cancer contre 66 % chez les plus de 70 ans.

La mortalité globale de la chirurgie d'exérèse du cancer de l'estomac est de 7,8 % (37), mais des mortalités plus importantes sont rapportées chez les patients âgés (38), surtout après gastrectomie totale. Certains suggèrent (39) qu'après 75 ans un traitement plus limité doit être envisagé en raison de l'augmentation de la mortalité et de la morbidité des gastrectomies totales, surtout si une comorbidité est présente. Là encore, la sélection des malades est indispensable. Les complications pulmonaires sont responsables de l'essentiel de la morbidité et de la mortalité postopératoires (40).

Les avantages de la laparoscopie (réduction des pertes sanguines, reprise plus rapide de l'alimentation orale et réduction du séjour hospitalier), déjà connus pour d'autres pathologies, ont été également rapportés après gastrectomie laparoscopique (41, 42). Des survies à distance équivalentes à la laparotomie ont été rapportées pour les gastrectomies distales pour cancer par laparoscopie (43). Ces avantages se retrouvent également chez les patients de plus de 75 ans (44).

Cancer de l'œsophage et du cardia

La chirurgie du cancer de l'œsophage et du cardia fait partie des interventions les plus lourdes de la chirurgie pour cancer digestif. Les raisons qui contribuent à la mauvaise réputation de cette chirurgie chez les patients âgés sont le risque accru de décès et de complications pulmonaires et cardiaques postopératoires, ainsi que le faible bénéfice sur la survie d'un traitement agressif pour une tumeur de mauvais pronostic.

Dans les séries chirurgicales (45, 46), donc parmi des malades sélectionnés, il n'y a pas de différence en fonction de l'âge pour le taux de résécabilité et le stade

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

TNM des carcinomes épidermoïdes. Les adénocarcinomes et les tumeurs du bas œsophage sont plus fréquents chez les patients âgés (45), mais les adénocarcinomes développés sur endobrachyœsophage sont plus fréquents en dessous de 70 ans (46).

La survie après résection œsophagienne pour cancer chez les patients âgés est de 65 % à 2 ans, 35 % à 3 ans et de 20 % à 5 ans (47, 48). Leur survie globale est plus faible, mais la mortalité spécifiquement liée au cancer est identique quel que soit l'âge. La mortalité varie de 4,7 % à 21 % (45, 48, 49) mais la sélection des malades et la spécialisation des équipes permettent d'obtenir actuellement des taux plus proches de 5 %. La réalisation d'une œsophagectomie sans thoracotomie ne semble pas diminuer les risques postopératoires (50). Cependant, pour certains, cette technique semble plus sûre et mieux tolérée chez les patients âgés et représente donc la technique de choix dans cette population (51). Les complications les plus fréquentes après résection œsophagienne pour cancer sont respiratoires, cardiaques et anastomotiques ; les deux premières étant plus fréquentes parmi les patients âgés (52).

Beaucoup de publications sont enthousiasmantes sur les résultats obtenus après œsophagectomie chez les patients âgés en montrant que l'âge pris isolément a peu d'influence sur les suites postopératoires et la survie (53), avec notamment une amélioration des résultats ces dernières années due à la performance des soins périopératoires (54). Même les traitements néo-adjuvants pourraient être envisagés chez des patients sélectionnés sans aggraver la mortalité ni les complications majeures (55). Cependant, les registres américains font état de résultats bien plus mauvais chez les patients de plus de 80 ans que ceux habituellement rapportés, notamment en présence de comorbidités associées (56). Les patients âgés ayant comme antécédent une consommation importante de tabac ou une fonction respiratoire altérée présentent un haut risque de pneumopathies postopératoires avec pour corollaire un effet délétère sur la survie.

Points essentiels

- La vieillesse est associée à une diminution des réserves et à une comorbidité qui explique l'incapacité des patients âgés à surmonter une complication postopératoire.
- La prise en charge chirurgicale des patients âgés impose un bilan précis des comorbidités, notamment cardio-vasculaires et pulmonaires.
- L'amélioration des soins périopératoires a permis de diminuer la morbidité et la mortalité postopératoires chez les patients âgés.
- Malgré une mortalité par cancer équivalente à celle des malades plus jeunes, les patients âgés ont moins souvent un traitement optimal.
- Le traitement d'un cancer digestif ne peut être décidé sur le seul argument de l'âge.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Références

1. Kemeny M, Busch-Devereaux E, Merriam L, O'Hea B (2000) Cancer surgery in the elderly. Hematol Oncol Clin North Am 14: 169-92
2. Ahlgren J (1999) Gastrointestinal cancer in the elderly. Clin Geriatr Med 15: 627-40
3. Lee R, Miller T (2002) An approach to forecasting health expenditures, with application to the U.S. Medicare system. Health Serv Res 37: 1365-86
4. Samet J, Hunt W, Key C *et al.* (1986) Choice of cancer therapy varies with age of patient. JAMA 255: 3385-90
5. Bailey C, Corner J, Addington-Hall J *et al.* (2003) Treatment decisions in older patients with colorectal cancer: the role of age and multidimensional function. Eur J Cancer Care (Engl) 12: 257-62
6. Wu C, Lo S, Shen K *et al.* (2000) Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly. World J Surg 24: 465-72
7. Manku K, Bacchetti P, Leung JM (2003) Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. Anesthesia & Analgesia 96: 583-9
8. Bufalari A, Ferri M, Cao P *et al.* (1996) Surgical care in octogenerains. Br J Surg 83: 1783-7
9. Law WL, Chu KW, Tung PH (2002) Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. J Am Coll Surg 195: 768-73
10. Jessup J, McGinnis L, Jr GS *et al* (1996) The National Caner Data Base report on colon cancer. Cancer 78: 913-26
11. Kemppainen M, Raiha I, Rajala T, Sourander L (1993) Characteristics of colorectal cancer in elderly patients. Gerontology 39: 222-7
12. Group CCC (2000) Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Lancet 356: 968-74
13. Lindmark G, Pahlman L, Anblad P, Glimelius B (1988) Surgery for colorectal cancer in elderly patients. Acta Chir Scand 154: 659-63
14. Fielding L, Philips R, Hittinger R (1989) Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. Lancet 8638: 595-7
15. Stocchi L, Nelson H, Young-Fadok T *et al.* (2000) Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly. Dis Colon Rectum 43: 326-32
16. Schwandner O, Schiedeck THK, Bruch HP (1999) Advanced age-indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? Dis Côlon Rectum 42: 356-62
17. Law WL, Lee YM, Choi HK *et al.* (2007) Impact of laparoscopic resection for colorectal cancer on operative outcomes and survival. Ann Surg 245: 1-7
18. Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M (2007) Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. Ann Surg 246: 215-21
19. Nordlinger B, Jaeck D (1992) Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Monographie de L'association Française de Chirurgie. Paris, Springer-Verlag
20. Fong Y, Brennan M, Cohen A *et al.* (1997) Liver resection in the elderly. Br J Surg 84: 1386-90
21. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ *et al.* (2008) Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients – An aggressive approach is justified. Eur J Surg Oncol 34: 428-32
22. Ettorre GM, Sommacale D, Farges O *et al.* (2001) Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. Br J Surg 88: 73-6
23. Koperna T, Kisser M, Schulz F (1998) Hepatic resection in the elderly. World J Surg 22: 406-12

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

24. Fong Y, Cohen A, Fortner J *et al.* (1997) Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 15: 938-46
25. Amamoto K, Takenaka K, Matsumata T, *et al.* (1997) Right hepatic lobectomy in elderly patients with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 44: 514-8
26. Niederhuder J, Brennan M, Menck H (1995) The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. Cancer 76: 1671-7
27. Lerut J, Gianello P, Otte J, Kestens P (1984) Pancreaticoduodenal resection. Ann Surg 199: 432-7
28. Baumel H, Huguier M, Manderscheid J *et al.* (1994) Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the french Association of Surgery. Br J Surg 81: 102-7
29. Sharaf K, Andrén-Sandberg A, Ihse I (1999) Subtotal pancreatectomy for cancer can be safe in the elderly. Eur J Surg 165: 230-5
30. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF *et al.* (2007) Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. Ann Surg 246: 246-53
31. Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD (2003) Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. Arch Surg 138: 721-5; discussion 6
32. DiCarlo V, Balzano G, Zerbi A, Villa E (1998) Pancreatic cancer resection in elderly patients. Br J Surg 85: 607-10
33. Tsiotos G, Farnell M, Sarr M (1999) Are the results of pancreatectomy for pancreatic cancer improving? Word J surg 23: 913-9
34. Wamebo H, Kennedy B, Chmiel J *et al.* (1993) Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 218: 583-92
35. Bandoh T, Isoyama T, Toyoshima H (1991) Total gastrectomy for gastric cancer in elderly. Surgery 109: 136-42
36. Meyer C, Lozac'h P (1998) Le cancer de l'estomac. Monographie de l'Association Française de Chirurgie, Arnette Paris
37. Macintyre I, Akoh J (1991) Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970. Br J Surg 78: 773-8
38. Bittner R, Butters M, Ulrich M, *et al.* (1996) Total gastrectomy. Update operative mortality and long term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. Ann Surg 224: 37-42
39. Korenaga D, Moriguchi S, Baba H *et al.* (1991) Surgery for gastic carcinoma is feasible for patients over 80 years of age. World J Surg 15: 647-8
40. Hara H, Isozoka H, Nomura E *et al.* (1999) Evaluation of treatment strategies for gastric cancer in the elderly according to the number of abnormal parameters on preoperative examination. Surg Today 29: 837-41
41. Asao T, Hosouchi Y, Nakabayashi T *et al.* (2001) Laparoscopically assisted total or distal gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer. Br J Surg 88: 128-32
42. Yasuda K, Sonoda K, Shiroshita H *et al.* (2004) Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer in the elderly. Br J Surg 91: 1061-5
43. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G *et al.* (2005) Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg 241: 232-7
44. Singh KK, Rohatgi A, Rybinkina I *et al.* (2008) Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: early experience among the elderly. Surg Endosc 22: 1002-7
45. Thomas P, Doddoli C, Neville P *et al.* (1996) Esophageal cancer resection in the elderly. Eur J Cardiothorac Surg 10: 941-6
46. Ellis F, Williamson W, Heatley G (1998) Cancer of the esophagus and cardia: does age influence treatment selection and surgical outcomes. J Am Coll Surg 187: 345-51
47. Xijiang Z, Xizeng Z, Xishan H, Hongjing J (1999) Surgical treatment for carcinoma of the esophagus in the elderly patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 5: 182-6
48. Alexiou C, Beggs D, Salama D *et al.* (1998) Surgery for esophageal cancer in the elderly patients: the view from nottigham. J Thor Cardiovascular Surg 116: 545-53

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

49. Poon R, Law S, Chu K *et al.* (1998) Esophagectomy for carcinoma if the esophagus in the elderly: results of current surgical management. Ann Surg 227: 357-64
50. Keeling P, Gillen P, Hennessy T (1988) Oesophageal resection in the elderly. Ann R Coll Surg Engl 70: 34-7
51. Barbier P, Muller K, Wagner H, Berchtold R (1985) Esophageal carcinoma: surgery using transhiatal esophagectomy without thoracotomy. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 19: 9-15
52. Ma JY, Wu Z, Wang Y *et al.* (2006) Clinicopathologic characteristics of esophagectomy for esophageal carcinoma in elderly patients. World J Gastroenterol 12: 1296-9
53. Ruol A, Portale G, Castoro C *et al.* (2007) Management of esophageal cancer in patients aged over 80 years. Eur J Cardiothorac Surg 32: 445-8
54. Shimada H, Shiratori T, Okazumi S *et al.* (2007) Surgical outcome of elderly patients 75 years of age and older with thoracic esophageal carcinoma. World J Surg 31: 773-9
55. Ruol A, Portale G, Castoro C *et al.* (2007) Effects of neoadjuvant therapy on perioperative morbidity in elderly patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. An Surg Oncol 14: 3243-50
56. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD (2007) Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. J Am Coll Surg 205: 729-34

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Traitement des cancers digestifs du sujet âgé

Actualisation 2008

E. Mitry, T. Aparicio et P. Rougier

Introduction

Les cancers digestifs surviennent dans la grande majorité des cas chez les patients âgés de plus de 65 ans. Compte tenu du vieillissement de la population, l'incidence des cancers digestifs chez les sujets âgés va augmenter de façon importante au cours des prochaines années et la prise en charge de ces patients représente un véritable enjeu de santé publique.

Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimés pour l'année 2000 était de 32 257, dont 11 332 (31,2 %) survenaient chez des patients âgés de 65 à 74 ans et 15 427 (42,5 %) chez des patients âgés de 75 ans et plus. Les valeurs correspondantes étaient de 7 126, 2 036 (28,6 %) et 3 287 (46,1 %) pour les cancers gastriques ; de 5 976, 2 345 (39,2 %) et 1 648 (27,6 %) pour les cancers du foie ; de 4 885, 1 589 (32,5 %) et 1 815 (37,1 %) pour les cancers du pancréas et de 4 168, 1 499 (30,2 %) et 1 181 (23,8 %) pour les cancers de l'œsophage (1).

Stratégie thérapeutique

Les principes de la prise en charge des tumeurs digestives des patients de plus de 75 ans sont les mêmes que ceux des patients plus jeunes. Plusieurs facteurs liés à l'âge des patients vont cependant intervenir dans la décision thérapeutique : outre leur pathologie tumorale, ces patients présentent souvent des comorbidités (pathologie cardio-vasculaire, troubles des fonctions supérieures…) qui pourront contre-indiquer une intervention chirurgicale ou majorer les risques d'une chimiothérapie. Plus encore que chez les sujets jeunes, l'avis et le désir du patient devront être un facteur important de la décision thérapeutique : en

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

situation palliative, les patients pourront préférer privilégier leur confort et leur qualité de vie au détriment de la réalisation d'une chimiothérapie potentiellement toxique. Les risques sont de traiter insuffisamment le patient par risque des complications ou, à l'inverse, de traiter par excès en surestimant le risque de décès par cancer.

Chez ces patients, la décision thérapeutique ne dépendra donc pas seulement de la nature et de l'extension tumorale mais devra prendre en compte le patient dans sa globalité. Toute la difficulté de la prise en charge sera d'évaluer si une prise en charge spécifique de la tumeur est indiquée. Il est essentiel de distinguer les patients qui mourront avec leur cancer (mais pour lesquels l'espérance de vie ou la qualité de vie ne paraissent pas liée à la tumeur) de ceux qui mourront de leur cancer (et pour lesquels une prise en charge spécifique est indiquée) (2). En raison de la très grande variabilité inter- et intra-individuelle, une évaluation individuelle, rigoureuse et standardisée est impérative pour proposer au patient le traitement le plus adapté à son état (3). Au terme de cette évaluation gériatrique, il est possible d'individualiser les patients fragilisés pour lesquels un traitement spécifique de la tumeur n'est pas justifié mais qui doivent recevoir un traitement symptomatique optimal et les patients sans comorbidité ni dépendance qui sont candidats à un traitement actif de leur maladie. *A priori*, ce traitement actif peut être le traitement standard, c'est-à-dire celui qui serait proposé aux patients les plus jeunes. La décision est souvent plus difficile à prendre pour les patients « intermédiaires » avec présence d'une ou deux comorbidités ou d'une dépendance pour les activités instrumentales de la vie quotidienne. Chez ces patients, la décision thérapeutique dépendra de l'espérance de vie du patient : un traitement antitumoral est indiqué si l'espérance de vie du patient est liée au cancer et que la tolérance prévisible au traitement est bonne.

Chirurgie

Chez les patients opérables et en bon état général, la chirurgie reste le seul traitement curateur et elle doit être proposée quand elle est réalisable.

Adénocarcinomes colorectaux

Grâce à un dépistage plus précoce, la proportion de patients âgés de plus de 75 ans opérés à visée curative est passée de 57,5 % à 72,1 % entre les périodes 1976-1987 et 1988-1999 (4). Une revue de la littérature a montré que la mortalité postopératoire augmentait avec l'âge et était multipliée par 6,2 chez les patients de plus de 85 ans (5). Le risque de mortalité postopératoire était majoré en cas de chirurgie en urgence et par l'existence d'au moins deux facteurs de comorbidité associés. Dans une étude rétrospective française, la mortalité d'une

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

chirurgie élective n'était pas plus élevée chez les patients de plus de 80 ans que chez les patients plus jeunes mais était plus importante en cas de résection colorectale en urgence (6). Le risque de mortalité postopératoire a cependant fortement diminué au cours des 20 dernières années (7). La chirurgie des cancers du rectum est réalisable chez des patients âgés en bon état général. La mortalité et la morbidité de l'intervention sont comparables à celles observées chez des patients plus jeunes avec une survie spécifique identique (8).

La résection de métastases hépatiques chez des patients âgés sélectionnés est faisable sans augmentation notable de la mortalité (9).

Cancers de l'œsophage

De nombreuses séries ont comparé les résultats d'une œsophagectomie réalisée avant et après 65-70 ans. Dans une étude rétrospective italienne incluant 900 patients dont 45 % de patients de plus de 65 ans, 38 % des patients âgés étaient opérés contre 55 % des patients de moins de 65 ans. Les complications cardiaques étaient plus fréquentes chez les patients âgés (13 *versus* 3 %), mais la survie à cinq ans était identique dans les deux groupes (35 %) (10). Dans une autre étude, 36 patients de plus de 80 ans ont été opérés avec des résultats comparables à ceux obtenus chez les patients de 70-79 ans (11). Il apparaît donc licite de discuter une œsophagectomie chez des patients âgés sélectionnés en cas d'indication carcinologique.

Cancers de l'estomac

Les cancers gastriques avancés sont plus fréquents chez les patients âgés et les résections moins souvent curatives. Après résection à visée curative, il semble que l'âge soit un facteur pronostique péjoratif de survie (12). Au-delà de 85 ans, le bénéfice de la résection chirurgicale n'est pas clairement établi (13). Chez des patients sélectionnés de plus de 80 ans, une résection de type D2 est associée à une meilleure survie, mais est grevée d'une morbidité plus élevée qu'une résection D0 ou D1 (14). Les patients de plus de 80 ans sans comorbidité ont cependant des taux de mortalité et de complications postopératoires comparables à ceux observés chez des patients plus jeunes (15).

Cancers du pancréas

Peu de grandes séries ont rapporté les résultats de la chirurgie carcinologique du pancréas chez les patients âgés. La morbidité et la mortalité postopératoire étaient plus importantes chez les sujets âgés dans la plupart des séries avec des taux de survie à 5 ans comparables à ceux des sujets plus jeunes (16, 17).

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Chimiothérapie

Généralités

L'âge est associé à des modifications pharmacologiques et pharmacocinétiques qui vont modifier la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie. Par exemple, la distribution du médicament peut être modifiée par l'existence d'une hypoalbuminémie et l'existence d'une insuffisance rénale risque de diminuer l'élimination du médicament et favoriser la survenue d'une toxicité. Les capacités de réparation de l'ADN sont diminuées chez les patients âgés, ce qui peut également augmenter la toxicité.

À cause du vieillissement, la sensibilité des tissus normaux à la toxicité des drogues est majorée : diminution des réserves de cellules souches hématopoïétiques et muqueuses, vieillissement de la fonction cardiaque, diminution du potentiel de régénération des villosités intestinales.

Pratique de la chimiothérapie chez les patients âgés

Bien que cela soit de moins en moins vrai, la place de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers digestifs des patients de plus de 75 ans reste controversée. Les résultats obtenus chez les patients plus jeunes peuvent-ils être extrapolés aux patients de plus de 75 ans ? Ces patients bénéficient-ils d'une chimiothérapie de première ou seconde ligne ou le bénéfice potentiel de la chimiothérapie est-il contrebalancé par l'augmentation du risque de survenue d'une toxicité liée au traitement ? Il est difficile de répondre à ces questions en raison de la sous-représentation des patients âgés dans les essais cliniques, un âge supérieur à 75 ans étant un critère de non-inclusion dans la plupart des essais publiés avant les années 2000 (18).

Globalement, les patients âgés sont sous-traités, et n'ont pas, contrairement aux patients plus jeunes dont le pronostic s'est amélioré au cours des vingt-cinq dernières années, bénéficié des progrès thérapeutiques récents, en particulier liés au développement de protocoles de chimiothérapie plus efficaces. Il semble que la crainte d'induire des toxicités soit la principale cause de la réticence des praticiens à traiter les sujets âgés de manière conventionnelle. Cette attitude est probablement favorisée par l'absence d'essai thérapeutique bien conduit dans cette population (19). Il en résulte que les raisons de non-prescription d'une chimiothérapie font une large part à la subjectivité du clinicien (20) alors que les patients ont la volonté d'être traités (21).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes du côlon

Les données épidémiologiques montrent qu'au cours de la période 1997-1998, dans le département de la Côte d'Or, 4,9 % des patients de plus de 75 ans ayant une tumeur colique de stade II opérée à visée curative et 24,4 % de ceux ayant une tumeur de stade III ont reçu une chimiothérapie adjuvante alors que ces valeurs étaient respectivement de 47,3 et 86,1 % chez les patients de moins de 65 ans (22). Une autre étude, réalisée à l'hôpital Bichat sur la période 1995-2000, a retrouvé une proportion similaire (26 %) de patients âgés de plus de 75 ans recevant une chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un cancer du côlon de stade III (23). Des résultats comparables ont été observés aux Pays-Bas (24).

Deux études réalisées à partir des bases de données de population du système d'assurance médicale nord-américain (Medicare) ont retrouvé un gain de survie chez les patients de plus de 65 ans traités par chimiothérapie à base de 5-fluorouracil (5-FU) après résection d'un adénocarcinome colique de stade III (mais les données concernant les patients de plus de 75 ans ne sont pas détaillées dans ces études) (25, 26). Une méta-analyse des données individuelles de patients inclus dans sept essais prospectifs de phase III comparant une chimiothérapie à base de 5-FU en bolus à une chirurgie seule a montré que les patients de plus de 70 ans bénéficiaient de la chimiothérapie adjuvante tant pour la survie sans récidive que pour la survie globale. Les effets secondaires n'étaient pas plus fréquents chez les patients âgés à l'exception des leucopénies (27).

Une analyse poolée portant sur les données individuelles de 3 743 patients inclus dans quatre essais thérapeutiques suggère que l'efficacité d'une chimiothérapie par FOLFOX, le standard actuel en situation adjuvante, est comparable chez des patients de plus de 70 ans – mais de moins de 75 ans – et chez ceux de moins de 70 ans. Dans l'étude MOSAIC, le bénéfice en termes d'amélioration de la survie sans maladie d'une chimiothérapie par FOLFOX4 par rapport à une chimiothérapie à base de 5-FU seul était comparable avant (HR = 0,78) et après (HR = 0,71) 70 ans (28). Le risque de survenue d'une toxicité hématologique sévère (neutropénie, thrombopénie) était significativement plus élevé chez les patients de plus de 70 ans.

Les résultats récemment rapportés de l'étude QUASAR, une grande étude anglaise de phase III ayant inclus plus de 3 200 patients dont près de 20% étaient âgés de plus de 70 ans, suggèrent cependant un moindre bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les patients âgés (29). Le bénéfice global observé après chimiothérapie adjuvante (réduction significative du risque de récidive [HR = 0,78] et du risque de décès [HR = 0,82]) n'était pas observé dans le sous-groupe des patients de 70 ans et plus (HR = 1,13 pour le risque de récidive, HR = 1,02 pour le risque de décès).

L'étude de Twelves *et al.* (30) a montré l'équivalence d'un traitement adjuvant par capécitabine ou par FUFOL Mayo Clinic en cas de tumeur colique de stade III. Dans cette étude, 397 patients étaient âgés de 70 à 75 ans et l'analyse

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

par sous-groupe suggère que les résultats dans cette population ne sont pas différents de ce qui est observé chez les patients plus jeunes.

Chimiothérapie palliative des adénocarcinomes colorectaux

Comme en situation adjuvante, les données épidémiologiques montrent que les patients âgés reçoivent significativement moins souvent une chimiothérapie palliative que les patients plus jeunes. Des progrès ont toutefois été récemment observés : la proportion de patients âgés de 75 ans et plus recevant une chimiothérapie est ainsi passée de 2,9 % pour la période 1976-1987 à 8,0 % pour la période 1988-1999 (contre 44,1 % pour les patients plus jeunes) (4).

Il n'existe pas à ce jour d'essai de phase III publié ayant évalué de façon satisfaisante l'intérêt d'une chimiothérapie palliative en cas de cancer colorectal métastatique chez des patients de 75 ans et plus. Une étude de phase III, disponible sous forme de résumé et non publiée, a montré qu'une chimiothérapie par 5-FU + acide folinique augmentait modestement (5,5 *versus* 7,5 mois), mais significativement, la survie par rapport à un traitement seulement symptomatique chez des sujets de plus de 70 ans (dont la moitié seulement avaient un cancer colorectal) (31). Cette étude a été incluse dans une méta-analyse ayant porté sur 1 365 patients inclus dans 13 essais comparant une chimiothérapie palliative à un traitement symptomatique (32). Les résultats n'ont pas mis pas en évidence de différence de survie ou de survie sans progression entre les groupes d'âge « < 50 ans », « 50-64 ans » et « ≥ 65 ans », mais seuls 2,5 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus et les patients âgés inclus dans ces études étaient hautement sélectionnés et non représentatifs de l'ensemble des patients âgés.

Chimiothérapie par fluoropyrimidines seules

Plusieurs études rétrospectives ont montré que la tolérance et l'efficacité d'une chimiothérapie palliative à base de 5-FU chez des patients de plus de 70 ans en bon état général étaient comparables à celles de patients plus jeunes (33-35). Une augmentation significative du risque de neutropénie, mucite et décès toxiques chez les patients de plus de 70 ans traités par 5-FU en bolus, a cependant été rapportée dans une autre étude (36). Cette augmentation du risque de toxicité n'est pas observée avec le protocole LV5FU2 qui a une efficacité similaire chez les patients âgés et les patients plus jeunes (37-39). La supériorité du 5-FU infusionnel sur le 5-FU bolus, tant en termes de tolérance que d'efficacité, a récemment été confirmée dans une analyse poolée (40).

L'utilisation d'une forme orale de 5-FU peut également être une option chez ces patients avec cependant un risque de toxicité potentiellement important en cas de mauvaise utilisation (41, 42). Dans une étude de phase II, la capécitabine en monothérapie (1 250 mg/m² deux fois par jour, quatorze jours sur vingt et un) a permis d'obtenir une réponse objective chez 25 % des patients et une

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

survie sans progression de 7 mois. Le taux de toxicité sévère était acceptable (2 % de neutropénie, 6 % de diarrhée, 2 % de vomissements et 2 % de syndrome mains-pieds) et un bénéfice clinique (évaluée selon un critère composite associant l'intensité douloureuse, la consommation d'antalgiques, l'état général OMS et la présence d'une anorexie et asthénie) était rapporté dans 40% des cas (41). L'UFT a également été évalué chez 58 patients d'âge médian 81 ans (43). Une toxicité sévère, surtout digestive, a été observée dans 55 % des cas et semblait plus fréquente chez les patients les plus âgés.

Chimiothérapie par oxaliplatine ou irinotécan

Les patients âgés de plus de 75 ans étant non incluables dans les essais de phase III ayant montré la supériorité des schémas FOLFIRI et FOLFOX sur le LV5FU2, l'efficacité et la tolérance de ces traitements de référence sont mal connues dans cette population âgée. Les données rétrospectives, des analyses de sous-groupes chez les patients de 70 à 75 ans et les résultats quelques études prospectives de phase II suggèrent une tolérance acceptable avec une efficacité proche de celle observée chez les patients plus jeunes lorsque ces schémas sont utilisés chez des patients âgés en bon état général et sans comorbidités.

Dans une analyse rétrospective chez 66 patients, d'âge médian 78 ans, traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, une toxicité de grade 3-4 a été observée chez 42 % des patients (neutropénie 17 %), aucun décès toxique n'est survenu, 35 % des cures ont été réalisées à doses réduites, la chimiothérapie a été interrompue pour toxicité chez 17 % des patients. Une réponse partielle a été observée dans 20 % des cas et une stabilisation dans 47 %, la durée médiane jusqu'à progression tumorale étant de 6,3 mois et la durée médiane de survie de 16,7 mois (44).

Une étude italienne a comparé la tolérance et l'efficacité d'une chimiothérapie par FOLFOX2 chez 35 patients de moins de 70 ans et 20 patients d'âge médian de 75 ans (rang : 70-82 ans) sans mettre en évidence de différence d'efficacité entre les deux groupes (45). L'analyse poolée des essais ayant évalué le protocole FOLFOX4, déjà mentionnée, rapporte une augmentation significative du risque de toxicité sévère hématologique après 70 ans (neutropénie grade 3-4 : 49 *vs* 43 %, $p = 0,04$; thrombopénie grade 3-4 : 5 *vs* 2 %, $p = 0,04$) sans augmentation du risque de décès toxique et avec une efficacité comparable à celle observée chez les patients plus jeunes (28). Les résultats d'une cohorte exploratoire de 37 patients âgés de 76 à 80 ans (âge médian 77 ans) inclus dans l'essai OPTIMOX-1 sont concordants avec ceux de l'analyse poolée. Le taux de réponse objective (59,5 *vs* 59 %), la survie sans progression médiane (9 mois *vs* 9 mois) et la survie globale médiane (20,7 mois *vs* 20,2 mois) n'étaient pas différents avant et après 75 ans. Il existait en revanche une tendance en faveur d'une augmentation du risque de toxicité sévère chez les patients de plus de 75 ans (65 *vs* 48 % ; $p = 0,06$) avec, en particulier, augmentation du risque de neutropénie sévère (41 *versus* 14 % ; $p = 0,03$) et de neuropathie grade 3 (22 *vs* 11 % ; $p = 0,06$) (46). Une étude de phase II a évalué une chimiothérapie par XELOX

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

chez 54 patients d'âge médian 76 ans (rang : 70-82 ans) : le taux de réponses objectives était de 36 %, la survie sans progression médiane de 5,8 mois et la survie globale médiane de 13,2 mois. La tolérance était acceptable avec 28 % de toxicités sévères dont 22 % de diarrhée et 16 % d'asthénie grade 3-4 (47). Cette association a également été évaluée dans une autre étude de phase II avec des résultats proches (48).

Une chimiothérapie par irinotécan semble également bien tolérée et efficace chez les patients âgés. Une analyse *a posteriori* d'un essai prospectif de phase III comparant le schéma LV5FU2 à l'association LV5FU2-irinotécan a montré que l'efficacité de l'association LV5FU2-irinotécan n'était pas différente entre les patients âgés de 65 à 75 ans et ceux de moins de 65 ans avec une majoration de la toxicité hématologique chez les patients les plus âgés (49). Une autre analyse poolée, incluant plus de patients, suggère que les taux de réponse tumorale, de survie sans progression et de toxicité sévère se majorait avec l'âge (neutropénie grade 3-4 : 40,4 *vs* 33,6 % ; $p < 0,05$; mucite grade 3-4 : 10 *vs* 4,6 % ; $p < 0,05$) (50). Les résultats préliminaires, chez 142 patients d'âge médian 80 ans, de l'étude de phase III FFCD 2001-02, qui compare en traitement de première ligne chez des patients âgés de plus de 75 ans une chimiothérapie avec (FOLFIRI) ou sans irinotécan (LV5FU2), suggèrent une plus grande efficacité antitumorale d'une chimiothérapie contenant de l'irinotécan (taux de réponses objectives : 31 et 18 %) au prix d'une augmentation du risque de toxicité sévère, qui reste cependant acceptable sans majoration du risque de décès toxique (51). Le risque de survenue une toxicité de grade 3 ou 4 était globalement de 48 % chez les patients recevant de l'irinotécan contre 16 % chez les patients traités par chimiothérapie à base de 5-FU seul. En particulier, le risque de neutropénie sévère était de 28 % contre 1 % et celui de diarrhée sévère de 16 % contre 0 %, respectivement dans ces mêmes groupes. Une étude de phase II espagnole a montré la faisabilité de l'association 5-FU administré selon le schéma TTD plus irinotécan, qui paraît cependant relativement toxique (52).

Autres cancers

Très peu de publications ont évalué spécifiquement la chimiothérapie chez les patients âgés dans les localisations digestives autres que colorectales.

Dans le cancer gastrique métastatique, le protocole ELF associant étoposide, acide folinique et 5-FU a été évalué dans une phase II comportant 34 patients de plus de 65 ans ou avec antécédents cardiaques. Un taux de réponse de 48 % et une survie médiane de 10,5 mois ont été obtenus avec peu de toxicités sévères (53). La tolérance et l'efficacité des protocoles comportant du cisplatine n'ont pas été spécifiquement évaluées chez les patients âgés atteints de cancers gastriques. Cependant, la tolérance, notamment rénale, du cisplatine apparaît bonne chez les patients âgés (54).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Bien qu'il n'y ait pas de données spécifiques dans le cancer du pancréas, il semble que la gemcitabine soit bien tolérée chez les patients âgés d'après les études réalisées dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Radiothérapie

Adénocarcinome rectal

Bien qu'il ait été démontré que la radiothérapie diminue les récidives locales, son utilisation est peu fréquente chez les patients âgés. Une étude rétrospective américaine réalisée entre 1992 et 1996 sur 1 411 patients âgés de 65 ans ou plus, ayant un cancer rectal de stade II ou III, a montré que l'utilisation de la radiothérapie diminuait en fonction de l'âge : 21 % des patients âgés de 85 à 89 ans, 39 % des 80-84 ans, 52 % des 75-79 ans et 73 % des 65-69 ans avaient reçu de la radiothérapie (55). La bonne tolérance de la radiothérapie chez les patients âgés a pourtant été démontrée par plusieurs études. Une étude sur 203 patients âgés de 80 à 94 ans atteints de cancers dans différentes localisations a montré que 94 % des patients ont terminé leur traitement sans complications sérieuses (56).

Autres cancers

Dans les carcinomes épidermoïdes du canal anal, une étude a évalué chez 47 patients âgés de 75 ans ou plus un traitement par radiothérapie seule ou associée à une CT. Une toxicité de grade III est survenue chez 54 % des patients (32 % des patients traités par radiothérapie seule et 68 % des patients traités par radio-chimiothérapie) et la survie à cinq ans était de 54 % (57). Une autre étude a mis en évidence une fréquence plus élevée de complications tardives osseuses chez les patients âgés traités par association radio-chimiothérapie que chez les patients plus jeunes (58).

Une étude japonaise chez 336 patients, dont 123 de plus de 75 ans traités, par radiothérapie pour un cancer de l'œsophage, a montré que le stade et la dose reçue étaient des facteurs pronostiques ; en revanche, l'âge n'était pas un facteur pronostique pour la survie ni pour la survenue d'effets secondaires (59).

Conclusion

Bien que des progrès indéniables aient été réalisés dans le traitement des cancers des patients âgés au cours des dernières années, notamment pour le traitement chirurgical des cancers colorectaux, ces patients restent globalement sous-traités

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

et sont loin de bénéficier d'une prise en charge optimale. Ceci n'est pas justifié et est en grande partie lié à des *a priori*. Tous les patients âgés ne justifient pas d'un traitement actif de leur cancer, mais il est indispensable que les décisions thérapeutiques soient prises dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire oncologique et gériatrique après réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée.

Les principes de la prise en charge des cancers digestifs des patients de plus de 75 ans sont les mêmes que ceux des sujets plus jeunes, mais les indications thérapeutiques doivent être modulées en fonction de l'âge physiologique, de l'état général, de l'existence de comorbidités associées et des souhaits du patient. L'âge n'est pas en soi un facteur devant retarder ou annuler un traitement potentiellement efficace sur la survie et/ou la qualité de vie d'un patient présentant un cancer digestif.

La réalisation d'essais thérapeutiques prospectifs spécifiquement dédiés aux patients âgés, prenant en compte les données oncologiques, mais également gériatriques est indispensable pour optimiser la prise en charge de ces patients et valider les standards thérapeutiques dans cette population (60).

Références

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM *et al.* (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 51:3-30
2. Repetto L, Comandini D, Mammoliti S (2001) Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 37: 147-52
3. Zagonel V (2001) Importance of a comprehensive geriatric assessment in older cancer patients. Eur J Cancer 37 (Suppl 7): S229-S233
4. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J *et al.* (2005) Improvement in colorectal cancer survival: A population-based study. Eur J Cancer 41: 2297-303
5. (2000) Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet 356: 968-74
6. Arnaud JP, Schloegel M, Ollier JC *et al.* (1991) Colorectal cancer in patients over 80 years of age. Dis Colon Rectum 34: 896-8
7. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J *et al.* (2002) Benefit of operative mortality reduction on colorectal cancer survival. Br J Surg 89: 1557-62
8. Barrier A, Ferro L, Houry S *et al.* (2003) Rectal cancer surgery in patients more than 80 years of age. Am J Surg 185: 54-7
9. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD *et al.* (2000) Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. Am Surg 66: 412-5; discussion 415-6
10. Bonavina L, Incarbone R, Saino G *et al.* (2003) Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients. Dis Esophagus 16: 90-3
11. Alexiou C, Beggs D, Salama FD *et al.* (1998) Surgery for esophageal cancer in elderly patients: the view from Nottingham. J Thorac Cardiovasc Surg 116: 545-53
12. Eguchi T, Fujii M, Takayama T (2003) Mortality for gastric cancer in elderly patients. J Surg Oncol 84: 132-6
13. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S *et al.* (1999) Strategy of gastric cancer in patients 85 years old and older. Hepatogastroenterology 46: 2091-5

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

14. Kitamura K, Sugimachi K, Saku M (1999) Evaluation of surgical treatment for patients with gastric cancer who are over 80 years of age. Hepatogastroenterology 46: 2074-80
15. Katai H, Sasako M, Sano T *et al.* (1998) The outcome of surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. Jpn J Clin Oncol 28: 112-5
16. Burcharth F, Olsen SD, Trillingsgaard J *et al.* (2001) Pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer in patients more than 70 years of age. Hepatogastroenterology 48: 1149-52
17. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG *et al.* (1995) Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. Ann Surg 222: 426-34; discussion 434-7
18. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ *et al.* (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer- treatment trials. N Engl J Med 341: 2061-7
19. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP *et al.* (2003) Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 21: 1383-9
20. Mahoney T, Kuo YH, Topilow A *et al.* (2000) Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients. Arch Surg 135: 182-5
21. Extermann M, Albrand G, Chen H *et al.* (2003) Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? J Clin Oncol 21: 3214-9
22. Faivre-Finn C, Bouvier AM, Mitry E *et al.* (2002) Chemotherapy for colon cancer in a well-defined French population: is it under- or over-prescribed? Aliment Pharmacol Ther 16: 353-9
23. Navazesh A, Aparicio T, Sobhani I *et al.* (2003) La moitié des patients âgés de 75 et plus atteints d'un cancer colorectal ne bénéficie pas d'un traitement à visée carcinologique. Gastroenterol Clin Biol 27 (HS1): A103
24. Lemmens VE, van Halteren AH, Janssen-Heijnen ML *et al.* (2005) Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. Ann Oncol 16: 767-72
25. Iwashyna TJ, Lamont EB (2002) Effectiveness of Adjuvant Fluorouracil in Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study of Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 20: 3992-8
26. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS *et al.* (2002) Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. Ann Int Med 136: 349-57
27. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD *et al.* (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345: 1091-7
28. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H *et al.* (2006) Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 24: 4085-91
29. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J *et al.* (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370: 2020-9
30. Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al.* (2005) Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 352: 2696-704
31. Beretta G, Bollina R, Cozzi C *et al.* (1997) Should we consider the weekly (w) chemotherapy (CT) with fluorouracil (F) + racemic folinic acid (f) a standard treatment for advanced/metastatic carcinoma of digestive tract (DTC) in elderly patients (pts)? Proc Am Soc Clin Oncol 16: 259a
32. Simmonds PC (2000) Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 321: 531-5
33. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M *et al.* (1998) Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 42: 336-40
34. Magne N, Francois E, Broisin L *et al.* (2002) Palliative 5-Fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in the elderly: results of a 10-year experience. Am J Clin Oncol 25: 126-30

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

35. Popescu RA, Norman A, Ross PJ *et al.* (1999) Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. J Clin Oncol 17: 2412-8
36. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO *et al.* (1995) Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. Cancer 75: 11-7
37. Mabro M, Gilles-Amar V, Louvet C *et al.* (1999) 5-fluorouracile bimensuel en traitement du cancer colorectal métastasé chez le sujet âgé. Etude de 50 patients. Rev Med Interne 20: 863-8
38. Mattioli R, Lippe P, Recchia F *et al.* (2001) Advanced colorectal cancer in elderly patients: Tolerance and efficacy of leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion. Anticancer Research 21: 489-92
39. Daniele B, Rosati G, Tambaro R *et al.* (2003) First-line chemotherapy with fluorouracil and folinic acid for advanced colorectal cancer in elderly patients: a phase II study. J Clin Gastroenterol 36: 228-33
40. Folprecht G, Cunningham D, Ross P *et al.* (2004) Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol 15: 1330-8
41. Feliu J, Escudero P, Llosa F *et al.* (2005) Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. J Clin Oncol 23: 3104-11
42. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E *et al.* (2002) First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol 13: 566-75
43. Hochster HS, Luo W, Popa EC *et al.* (2007) Phase II study of uracil-tegafur with leucovorin in elderly (> or = 75 years old) patients with colorectal cancer: ECOG 1299. J Clin Oncol 25: 5397-402
44. Aparicio T, Desrame J, Lecomte T *et al.* (2003) Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. Br J Cancer 89: 1439-44
45. Berretta M, Bearz A, Frustaci S *et al.* (2006) FOLFOX2 regimen in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and young patients. Ann Oncol 17: 1606-7
46. Figer A, Perez-Staub N, Carola E *et al.* (2007) FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. Cancer 110: 2666-71
47. Feliu J, Salud A, Escudero P *et al.* (2006) XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. Br J Cancer 94: 969-75
48. Comella P, Natale D, Farris A *et al.* (2005) Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer 104: 282-9
49. Rougier P, Mitry E, Cunningham D *et al.* (2003) Is age a prognostic factor of toxicity and efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving irinotecan in combination with 5FU/folinic acid (FA). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 267
50. Folprecht G, Rougier P, Saltz L *et al.* (2006) Irinotecan in first line therapy of elderly and non-elderly patients with metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of four trials investigating 5-FU and irinotecan. J Clin Oncol 24 (ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.): 3578
51. Mitry E, Phelip JM, Bonnetain F *et al.* (2008) Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients. FFCD 2001-02 trial. Results of a planned interim analysis, Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, pp 209 (abstract 281)
52. Sastre J, Marcuello E, Masutti B *et al.* (2005) Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. J Clin Oncol 23: 3545-51

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

53. Wilke H, Preusser P, Fink U *et al.* (1990) High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer-a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. Invest New Drugs 8: 65-70
54. Cubillo A, Cornide M, Lopez JL *et al.* (2001) Renal tolerance to cisplatin in patients 70 years and older. Am J Clin Oncol 24: 192-7
55. Schrag D, Gelfand SE, Bach PB *et al.* (2001) Who gets adjuvant treatment for stage II and III rectal cancer? Insight from surveillance, epidemiology, and end results--Medicare. J Clin Oncol 19: 3712-8
56. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV *et al.* (1997) Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 1125-9
57. Allal AS, Obradovic M, Laurencet F *et al.* (1999) Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. Cancer 85: 26-31
58. Allal AS, Mermillod B, Roth AD *et al.* (1997) Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 1099-105
59. Tanisada K, Teshima T, Ikeda H *et al.* (2000) A preliminary outcome analysis of the Patterns of Care Study in Japan for esophageal cancer patients with special reference to age: non surgery group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 1223-33
60. Hurria A (2007) Incorporation of geriatric principles in oncology clinical trials. J Clin Oncol 25: 5350-1

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Particularités de l'usage des agents cytotoxiques chez le sujet âgé

M.S. Aapro

Introduction

L'application chez le sujet âgé d'un traitement approprié fondé sur des données scientifiques est un domaine thérapeutique que l'oncologie médicale commence à aborder de façon optimale. Le retard dans l'application des principes rigoureux de la recherche scientifique dans le traitement du cancéreux âgé est un fait particulièrement inquiétant (1). En effet, le vieillissement continu des populations des pays d'Europe de l'Ouest où de plus en plus de sujets âgés sont atteints, souffrent et décèdent de cancer, coïncide avec l'augmentation du nombre absolu de patients âgés atteints de cancer dans les pays en voie de développement (2). Il est ainsi paradoxal, bien que compréhensible, que l'oncologie pédiatrique, qui représente numériquement si peu de patients, ait une telle prééminence alors que plus de 50 % des patients adultes atteints de cancer sont habituellement exclus des essais cliniques prospectifs. Le choix du traitement du sujet âgé atteint de cancer est complexe du fait de facteurs supplémentaires potentiels de comorbidité. Ceux-ci incluent parmi d'autres les modifications de fonction corporelle dues à l'âge (changements physiologiques), et les modifications liées à d'autres maladies concomitantes (comorbidités). Il importe de bien évaluer les effets secondaires attendus par rapport aux bénéfices que le patient tirera du traitement en termes de qualité de vie et d'allongement de la survie (3, 4, 5). Ce chapitre a pour but de résumer les adaptations nécessaires du traitement médical aux modifications physiologiques observées chez le sujet âgé.

Physiologie du vieillissement et toxicité spécifique

Avec l'âge (mais dès l'adolescence), de nombreuses fonctions corporelles commencent à s'altérer. Cette détérioration progressive a été bien documentée, mais son effet sur la personne en bonne santé est habituellement minime

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

jusqu'à un âge très avancé. Les études récentes ont montré que les sujets âgés qui sont suivis de façon soigneuse pour toute pathologie qui pourrait modifier ces fonctions ont moins d'altérations que ce qui a été classiquement observé (6). Toutefois, une excellente condition générale apparente peut masquer certaines altérations fonctionnelles organiques progressives. Toute maladie ou stress peut altérer de façon dramatique le délicat équilibre qui existe entre les réserves fonctionnelles et le fonctionnement physiologique normal (3). Certaines modifications méritent d'être soulignées dans la discussion sur l'usage des agents chimiothérapeutiques : les modifications rénales et hépatiques, mais aussi les modifications de la masse corporelle et des réserves médullaires (7).

Fonction rénale

La filtration glomérulaire décroît avec l'âge et plusieurs agents cytotoxiques sont dépendants de cette fonction. Le dosage de la créatinine sérique n'est pas un bon moyen d'évaluer cette perte de fonction, car avec l'âge, la majorité des sujets a une diminution de la masse corporelle conduisant à une décroissance de la production de créatinine et des taux sériques faussement normaux de créatinine. Une telle décroissance n'est cependant pas toujours observée et le calcul de la clairance de la créatinine devrait être toujours réalisé pour chaque patient en utilisant, par exemple, la formule de Cockroft et de Gault (8) qui est plus fiable dans cette population qu'une évaluation fondée sur la récolte urinaire standard sur 24 heures. Notons que cette formule a des limites (9) et qu'une formule plus simple appelée MDRD a été récemment recommandée (10). Les implications de ces changements de la clairance de la créatinine seront discutées plus loin.

Fonction hépatique

La fonction hépatique est modifiée de plusieurs façons par le vieillissement : décroissance du flux sanguin, décroissance de la production d'albumine et décroissance de la fonction du cytochrome p450 (11). Une décroissance du flux sanguin hépatique résulte en une baisse de la clairance hépatique pour les médicaments à extraction hépatique. Les médicaments qui ont un ratio d'extraction plus bas seront plus affectés par les variations de la liaison protéinique, et leur métabolisme hépatique peut augmenter de façon dramatique secondairement à des changements mineurs de la fraction liée aux protéines. La balance entre ces deux éléments conduit à un relatif équilibre et peut ne pas avoir une implication majeure dans l'utilisation de ces agents cytotoxiques. Plus importante est la modification du métabolisme hépatique qui se

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

distingue en réactions de phases I et II. Les réactions de phase I impliquent un métabolisme des médicaments au travers d'une hydroxylation, d'une déalkylation, et d'une réduction impliquant essentiellement les iso-enzymes du cytochrome p450. Les réactions de phase II incluent la conjugaison (glucuronidation, sulfation), acétylation et méthylation. Les réactions de phase I sont probablement modifiées avec l'âge, bien que ce fait soit controversé (12, 13), alors que les réactions de phase II ne le sont pas. Toutefois, comme les sujets âgés reçoivent souvent plusieurs médicaments de façon concomitante, cette polymédication peut conduire à des modifications de la fonction du cytochrome p450 aux implications cliniques potentielles. L'induction du cytochrome p450 par le phénobarbital et les stéroïdes sexuels, et son inhibition par la cimétidine en sont des exemples classiques. La modification des réactions de phase I peut affecter de façon imprévisible les agents cytotoxiques tels que les oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide) qui sont activés, puis désactivés par ce mécanisme.

Distribution et absorption

Les modifications de la masse corporelle chez le sujet âgé sont caractérisées par un accroissement de la masse graisseuse de 15 à 30 % du poids corporel et par une décroissance de l'eau intracellulaire (13). Cette modification implique pour les médicaments plus hydrophiles un volume de distribution plus petit et un pic de concentration plasmatique plus élevé (cause possible d'une toxicité cardiaque aux anthracyclines). Les médicaments lipophiles, à l'inverse, ont un volume de distribution accru, un taux de concentration plasmatique plus faible et sans doute une demi-vie terminale allongée. Les conséquences cliniques de ces modifications sont cependant peu claires, car elles peuvent être contrebalancées en partie par la relative hypoalbuminémie du sujet âgé qui, à son tour, accroît l'extraction hépatique. Certains agents cytotoxiques tels que l'étoposide ou les taxoïdes sont fortement liés aux protéines et peuvent être déplacés par une utilisation concomitante de salicylés ou de probénicide résultant en concentration plus élevée de médicaments libres. Il doit être souligné que les données concernant les modifications d'absorption médicamenteuse après une administration orale chez le sujet âgé sont contradictoires et que la diminution de la sécrétion gastrique acide souvent citée comme fréquemment observée est probablement faible chez les patients sans comorbidité (11). Toutefois, la gastrite atrophique est un état fréquemment rencontré chez le sujet âgé de plus de 80 ans et peut conduire à une diminution de l'absorption des folates, de l'étoposide et de plusieurs autres agents administrés oralement (14, 15). Ce dernier élément est encore très mal étudié par rapport aux nouveaux médicaments « ciblés » employés par voie orale, dont la variabilité de disponibilité peut être impressionnante (par exemple en cas de prise simultanée de nourriture, l'aire sous la courbe de l'erlotinib est accrue de 34-109 %).

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Réserves médullaires

De nombreux agents cytotoxiques sont myélotoxiques et une myélotoxicité imprévisible peut être observée chez les sujets âgés, même lorsque les doses sont ajustées en fonction des différences pharmacocinétiques attendues. Ces observations sont fréquentes chez le sujet fragile (dénutri) (16), mais peuvent aussi être dues à un syndrome myélodysplasique méconnu.

Neurotoxicité

De nombreux agents cytotoxiques (vincalcaloïdes et épipodophyllotoxines, taxoïdes, dérivés du platine) sont neurotoxiques. Les personnes âgées sont particulièrement à risque de handicap du fait d'une perte de la sensibilité périphérique, de l'ototoxicité qui peut conduire à une hypoacousie clinique (17). Différents moyens de prévention de cette neurotoxicité ont été suggérés, tels que l'utilisation de l'acide glutamique contre la toxicité induite par la vincristine (18). Toutefois, cette notion n'apparaît pas idéale au vu de la possible toxicité des glutamates (19). L'emploi du glutathion, discuté plus loin, a été bien documenté comme pouvant diminuer la toxicité neurologique des dérivés du platine, mais le produit n'est disponible commercialement que dans de rares pays européens (20). Les sujets âgés sont aussi plus à même de développer une toxicité neurologique centrale, fait de première importance lorsque l'on doit utiliser la fludarabine (21).

Principes posologiques

L'évaluation précise du statut physiologique d'une personne âgée n'est pas réalisable par des moyens cliniques simples et dépasse le cadre de ce volume (22). Elle fait appel à des critères intermédiaires sauf pour la mesure de la clairance rénale. Il existe une corrélation entre le statut fonctionnel et la toxicité de toutes les thérapeutiques anticancéreuses. Pour une chimiothérapie déterminée, l'oncologue aura ainsi à peser différents facteurs avant de décider de son utilisation. Une fois le choix fait, les doses et le schéma d'administration nécessiteront certaines adaptations.

Anomalie du fonctionnement hépatique

En présence d'anomalies du fonctionnement hépatique conduisant à des taux élevés de bilirubine, un ajustement de doses sera nécessaire pour divers médicaments. Chez le sujet âgé, la littérature est cependant plus pauvre que pour le

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

sujet plus jeune et les adaptations reposeront surtout sur des considérations théoriques. Les antimétabolites, les épipodophyllotoxines (si la fonction rénale est normale) et la plupart des agents alkylants ne semblent pas plus toxiques dans cette situation, mais les doses d'anthracycline et d'anthraquinones (sauf l'idarubicine) doivent être réduites de 50 % si la bilirubine est supérieure à 1,5 mg/dl et de 75 % si la bilirubine est supérieure à 3 mg/dl. L'idarubicine, elle, ne nécessite pas d'adapation du fait d'une excrétion rénale de l'idarubicinol, son métabolite actif (23, 24). L'idarubicinol nécessite, en revanche, une adaptation de doses soigneuse en cas d'insuffisance rénale, toutefois les règles d'adaptation ne sont pas encore disponibles. Le métabolite 4-d-acétyl de la vinblastine est cytotoxique et nécessite une réduction de doses selon les mêmes règles que les anthracyclines en cas d'altération de la fonction hépatique. Les taxoïdes font aussi l'objet d'une métabolisation hépatique et doivent être utilisés selon des règles précises, indiquées clairement par le producteur du médicament. Habituellement, il est recommandé d'utiliser le docétaxel à 75 % de la dose en cas d'anomalie simultanée des phosphatases alcalines et des transaminases, même en présence de taux de bilirubine normaux.

Anomalie de la fonction rénale

La nécessité d'une évaluation de la fonction rénale rigoureuse est évidente lorsque doivent être utilisés des agents pouvant être influencés par ce paramètre (25). La formule de Cockroft et Gault est utilisable grâce à des abaques et a démontré sa fiabilité jusqu'à l'âge de 75 ans et au-dessus de cet âge, plusieurs formules existent qui peuvent aider le clinicien à adapter la dose de médicaments à la clairance de la créatinine, particulièrement en ce qui concerne le carboplatine (26) et le méthotrexate (27). Pour ce dernier, une étude utilisant des adaptations de doses selon cette formule a démontré des taux de réponse identiques et moins de toxicité chez les patientes âgées de plus de 65 ans, traitées pour un cancer du sein (27). Une intéressante publication fondée sur les paramètres pharmacocinétiques connus de la plupart des agents cytotoxiques, nous autorise à penser que le métabolisme hépatique des taxanes, de la doxorubicine, de l'épirubicine et des vincalcaloïdes permet en principe leur utilisation à pleines doses en cas d'altération de la fonction rénale. Une formule fondée sur la fraction de médication active qui est excrétée au niveau rénal nous autorise à adapter la posologie de la plupart des agents cytotoxiques ayant ces caractéristiques (28). Les épipodophyllotoxines peuvent probablement être utilisées à pleines doses jusqu'à une clairance de 25 à 30 ml/min, si la fonction hépatique est normale. La bléomycine, la carmustine, le cisplatine, le 2-CDA, les dérivés de la camptothécine, la cytarabine, la fludarabine, l'ifosfamide et les autres agents nécessitent une réduction de doses dès que la clairance de la créatinine est en dessous de 60 ml/min, la limite communé-

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

ment admise. Malheureusement, très peu de publications concernent l'administration de ces agents chez les patients ayant une fonction rénale altérée et particulièrement chez les sujets âgés. Cela laisse planer un doute sur la pertinence de nos prédictions puisque plusieurs mécanismes différents peuvent être impliqués dans le métabolisme médicamenteux *in vivo*. Le cas du dichlorométhotrexate en est un bon exemple puisque sa clairance rénale décroît de façon parallèle à la décroissance de la clairance de la créatinine alors que sa clairance corporelle totale est inchangée (29). Il est de plus important de noter que les patientes âgées de plus de 70 ans ne sont pas différentes de sujets plus jeunes lorsqu'on les évalue pour une néphrotoxicité induite par le cisplatine (30). Il en est de même pour les agents âgés de plus de 80 ans (31). De la sorte, si l'on souhaite éviter un risque de thrombocytopénie, l'utilisation du cisplatine à la place du carboplatine peut être envisagée chez le sujet âgé qui peut tolérer une hyperhydratation réalisée avec précaution. Il importe de souligner que l'emploi d'agents potentiellement néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs Cox-2 est fréquent chez le sujet âgé, et qu'il importe d'en tenir compte, même si de bonnes études d'interaction médicamenteuse manquent (32).

Agents cytoprotecteurs

À côté des modifications du schéma d'administration des médicaments (administration hebdomadaire des taxanes, perfusion plutôt qu'utilisation en bolus des anthracyclines), d'autres moyens existent pour prévenir la toxicité non-hématologique de la chimiothérapie chez le sujet âgé telle que l'addition d'agents cytoprotecteurs (glutathion, amifostine, dexrazoxane). L'amifostine est un thio-phosphate qui diminue la fréquence de certains effets toxiques du cisplatine, du carboplatine et de la mitomycine, et peut-être du paclitaxel. Il est particulièrement actif sur la toxicité médullaire de ces agents utilisés en combinaison et a démontré son utilité dans la prévention de la néphrotoxicité liée à de fortes doses de cisplatine. Cet agent peut modifier la pharmacocinétique des anthracyclines et n'a pas encore été étudié complètement chez les sujets âgés (33).

Le glutathion est un thiol naturel qui peut prévenir la cytotoxicité induite par les radiations et les agents chimiques. Le glutathion a été donné en une perfusion intraveineuse courte à des doses de 1 500 à 3 000 mg/m, suivi 30 à 60 min plus tard de cisplatine. Moins de neurotoxicité et de néphrotoxicité ont été observées dans le groupe traité par glutathion (34, 35). Cet agent devrait être mieux évalué à l'avenir du fait de son coût modeste et de l'absence d'effet toxique.

Le dexrazoxane diminue la formation des radicaux libres et prévient ainsi la cardiotoxicité des anthracyclines. Cet agent est actuellement utilisé chez les patients atteints de cancer avancé sensibles aux anthracyclines, chez qui une

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

poursuite de la thérapeutique est indiquée. Son utilisation chez le sujet âgé n'a pas été spécifiquement étudiée (36, 37). En cas d'indication à une anthracycline chez la personne âgée avec limitation fonctionnelle cardiaque, on pourrait plutôt employer une anthracycline pégylée (38).

Conclusion

Les sujets âgés ne vieillissent pas de façon uniforme, et différents paramètres doivent être évalués dans l'approche thérapeutique afin de choisir les meilleures options. L'utilisation d'agents cytotoxiques chez les sujets âgés demeure tout à fait empirique du fait de l'absence d'études ciblées. Les avantages et les possibles inconvénients de l'utilisation en monothérapie des agents de chimiothérapie n'ont pas été bien documentés dans des études de phase III en comparaison avec une polychimiothérapie (39, 40). Nous souffrons particulièrement de la pauvreté des données chez les patients fragiles du fait de leur âge avancé (au-dessus de 85 ans) ou du fait d'une comorbidité significative. Jusqu'à ce que de telles études soient disponibles, le clinicien peut utiliser à titre individuel des monothérapies ou des combinaisons en fonction du but palliatif ou potentiellement curatif du traitement. Le clinicien devra particulièrement s'attacher à détecter de possibles toxicités à long terme inattendues telles que la diminution de la capacité de réparation de l'ADN chez le sujet âgé (41). Ce type de modifications considéré comme pharmacodynamique est juste un autre exemple des modifications pharmacodynamiques qui peuvent probablement expliquer une moindre tolérance du 5- fluorouracil en cas d'âge avancé (42), alors qu'il y a une influence du sexe ou de l'âge sur la pharmacocinétique du 5-fluorouracil (43).

Pour conclure, il faut cependant souligner que les agents en monothérapie sont bien tolérés chez les patients âgés en bonne condition comme cela a été bien démontré dans des études de phase I et de phase II (44).

Références

1. Fentiman IS (1996) Are the elderly receiving appropriate treatment for cancer. Ann Oncol 7: 657-8
2. Yancik R (1997) Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. Cancer 80: 1273-12
3. Newcomb PA, Carbone PP (1993) Cancer treatment and age: patient perspectives. J Natl Cancer Inst 85: 1580-4
4. Extermann M, Overcash J, Lyman GH *et al.* (1998). Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 16: 582-7
5. Coates A (1995) Who shall decide. Eur J Cancer 31: 1917-8

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

6. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW (1995) Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 33: 278-85
7. Wasil T, Lichtman SM (2005) Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. Oncologist 10: 602-12
8. Cockroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31-41
9. Marx GM, Blake GM, Galani E *et al.* (2004). Evaluation of the Cockroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. Ann Oncol. 15:291-5
10. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, *et al.* (2007) International Society of Geriatric Oncology. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol. 18:1314-21
11. Russell RM (1992) Changes in gastrointestinal function attributed to aging. Am J Clin Nutr 55: 1203-7
12. Durnas C, Loi C, Cusack BJ (1990) Hepatic drug metabolism and aging. Clin Pharmacokinetic 17: 236-63
13. Tumer N, Scarpace PJ, Lowental DT (1992) Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 271-302
14. Johnson SL, Mayerson M, Conrad KA (1985) Gastrointestinal absorption as a function of age: xylose absorption in healthy adults. Clin Pharmacol Ther 38: 331-5
15. Aapro MS (1996) Oral etoposide and palliative treatment for small-cell lung cancer. Lancet 348: 559-60
16. Lipschitz DA (1995) Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. Semin Oncol 22(suppl. 1): 3-5
17. Hussain M (1993) Neurotoxicity of antineoplastic agents. Crit Rev Oncol Hematol 14: 6175
18. Jackson DV, Wells HB, Atkins JN *et al.* (1998) Amelioration of vincristine related neurotoxicity by glutamic acid. Am J Med 84: 1016-22
19. Bittigau P, Ikonomidou C (1997) Glutamate in neurologic diseases. J Child Neurol 12: 471-85
20. Cavaletti G, Zanna C (2002, Sept) Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Eur J Cancer 38: 1832-7
21. Adkins JC, Peters DH, Markham A (1997) Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies Drugs 53: 1005-37
22. Extermann M, Aapro M, Bernabei R *et al.* (2005) Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol 55: 241-52
23. Robert J, Hoerni B (1983) Age-dependence of the early phase pharmacokinetics of doxorubicin. Cancer Res 43: 4467-9
24. Leoni F, Ciolli S, Giuliani C *et al.* (1995) Attenuated dose idarubicin in acute myelocytic leukemia of the elderly. Pharmacokinetic study and clinical results. Br J Haematol 90: 169-74
25. .Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V *et al* (2007) International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for theadjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer 43:14-34
26. Calvert DH, Newell DR, Gumbrell LA *et al.* (1989) Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7: 1748-56
27. Gelman RS, Taylor SG (1984) Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women greater than 65 years old with advanced breast cancer. The elimi-nation of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. J Clin Oncol 2: 1406-14
28. Kintzler PE, Dorr RT (1995) Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guide-lines for altered renal function. Cancer Treat Rev 21: 33-64

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

29. Burkowski JM, Dürr M, Donehower RC *et al.* (1994) Relation between age and clearance rate of nine investigational anticancer drugs from phase I pharmacokinetic data. Cancer Chemother Pharmacol 33: 493-6
30. Hrusheshky JM, Shimp W, Kennedy BJ (1984) Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. Am J Med 76: 579-80
31. Thyss A, Saudes L, Otto J *et al.* (1994) Renal tolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. J Clin Oncol 12: 2121-5
32. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M (2005) Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? Crit Rev Oncol Hematol 55:117-42
33. Spencer CM, Goa KL (1995) Amifostine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemo-protector. Drugs 50: 1001-31
34. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E *et al.* (1995) Neuroprotective effect of reduced gluta-thion on cisplatin based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol 13: 26-32
35. Smyth JF, Bowman A, Perren T *et al.* (1997) Glutathion reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. Ann Oncol 8: 569-73
36. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A *et al.* (1992). ICRF-187 permits longer treat-ment with doxorubicin in women with breast cancer. J Clin Oncol 10: 117-27
37. Lopez M, Vici P, Di Lauro L *et al.* (1998). Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 16: 86-92
38. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M *et al.* CAELYX Breast Cancer Study Group (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 15: 440-9
39. Witherby SM, Muss HB (2005) Special issues related to breast cancer adjuvant therapy in older women.Breast 14:600-11
40. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A *et al.* (2005) Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. J Clin Oncol 23: 3125-37
41. Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL (1995) Persistence of cisplatin induced DNA interstrand crosslinking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. Cancer Chemother and Pharmacol 35: 323-6
42. Stein BN, Petrelli N, Douglass HO *et al.* (1995) Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Cancer 75: 11-7
43. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E *et al.* (1992) Influence of age and sex on fluorouracil clearance. J Clin Oncol 10: 1171-5
44. Monfardini S, Sorio R, Kaye S (1994) Should elderly cancer patients be entered into dose-escalation studies? Ann Oncol 5: 964-5

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Soins palliatifs en gériatrie

A. Simon, F. Chapron et A. Couzineau

Définition et historique des soins palliatifs

« Les soins palliatifs sont des soins actifs dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale. Leur objectif est de soulager les douleurs physiques ainsi que les autres symptômes et de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution. La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche. Les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant et la mort comme un processus naturel. Ceux qui les dispensent cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables. Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil. Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche à ce que ces principes puissent être appliqués. »
Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, SFAP, 1996

Les soins palliatifs s'attachent à offrir au malade la possibilité de vivre le mieux possible jusqu'à son décès ; la mort est considérée comme un processus naturel, ni à retarder ni à hâter. Ils apportent un soutien :

- aux patients pour vivre aussi activement que possible en maintenant une certaine qualité de vie (autonomie, soulagement des symptômes physiques et psychologiques, maintien des relations sociales) ;
- à la famille pour mieux vivre le temps de la maladie et la période du deuil ;
- aux équipes soignantes pour maintenir une qualité de soins alors qu'elles sont confrontées au stress lié à la répétition des décès dans leurs services.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Ils nécessitent un travail pluridisciplinaire et même interdisciplinaire : chaque professionnel, médecin, infirmière, assistante sociale, psychologue, kinésithérapeute apporte sa compétence dans le domaine qui lui est propre avec sa méthodologie. La confrontation des expertises au cours d'échanges permet une large compréhension et l'élaboration d'objectifs adaptés à la situation.

C'est en Angleterre que le concept de soins palliatifs est né, dès 1958, de la réflexion de Cicely Saunders et aboutit, en 1967, à la création du Saint Christopher's Hospice, structure privée d'hospitalisation pour malades cancéreux au stade terminal de leur maladie. Son exemple fera rapidement tache d'huile dans les pays anglo-saxons, au Québec, en Suisse, en Belgique, en Catalogne, etc.

En 1989, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) affirme que la lutte contre la douleur et les autres symptômes est l'une des priorités du programme de lutte contre le cancer.

En France, la circulaire ministérielle relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale est publiée le 26 août 1986, c'est en 1987 que la première unité de soins palliatifs est créée par le Professeur Abiven à l'hôpital international de la Cité Universitaire de Paris (devenu l'Institut Mutualiste Montsouris). En 1989, la première équipe mobile est constituée à l'Hôtel-Dieu de Paris. La même année, la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs voit le jour.

À noter que beaucoup de gériatres, déjà attentifs à la prise en charge globale des patients, ont participé en France au développement des soins palliatifs.

Champs des soins palliatifs

Traitement des symptômes physiques et prévention des effets secondaires des traitements

Spécificité chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, la prise en charge des symptômes repose sur les mêmes bases que pour les adultes en général.

Cependant, on doit prendre en compte un certain nombre de spécificités liées à l'âge.

- L'habituelle multiplicité des médicaments déjà en cours pour des pathologies diverses plus ou moins liées à l'âge potentialise les interactions médicamenteuses.
- Les personnes âgées doivent être considérées comme des insuffisants rénaux au moins en puissance ; la baisse des performances de la fonction rénale n'est pas uniforme chez les différents individus mais elle s'aggrave avec l'âge. De plus, l'utilisation de médicaments à excrétion rénale risque toujours de décompenser un fonctionnement jusque-là correct mais précaire. Ce phénomène n'est pas le seul modifiant les effets pharmaco-

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

logiques. On doit tenir compte aussi de la variation de la sensibilité des récepteurs, de la variation de la distribution du médicament en raison des modifications de la répartition des masses maigre et grasse, de la baisse habituelle de l'albuminémie et des perturbations des flux sanguins. Les prescriptions médicamenteuses doivent donc être adaptées : choix du médicament avec éventuellement diminution ou espacement des doses (importance de la vérification sur le Vidal® des particularités pharmacologiques des molécules utilisées), en tenant compte de la fonction rénale calculée le plus souvent avec la formule de Cockcroft dont la fiabilité diminue avec l'avancée en âge.

- La perception de la soif est en général altérée et les personnes âgées oublient souvent de boire, ce qui risque d'ajouter une participation fonctionnelle à l'insuffisance rénale organique préexistante ou latente, favorisant encore l'accumulation des médicaments et l'augmentation de leurs effets secondaires gênants voire toxiques (en particulier l'hypotension orthostatique).

  La déshydratation est aussi responsable d'atteintes buccales gênant encore la prise de boissons (et des médicaments, et de l'alimentation) et génératrices de douleurs supplémentaires.

  Il est donc très important de rappeler aux personnes âgées autonomes la nécessité d'apports hydriques réguliers en quantité suffisante et d'insister auprès de leur entourage pour maintenir cette consigne.

  Chez les personnes dépendantes, que ce soit en raison de handicaps physiques (troubles neurologiques ou rhumatologiques) et/ou cognitifs (troubles mnésiques, démence…), les soignants et les membres de la famille doivent être très sensibilisés et s'organiser pour donner ces boissons : petites quantités de liquide données au verre, au « canard », à la pipette ou à la petite cuillère ; si nécessaire on apporte des liquides gélifiés (eau gélifiée toute prête en différents parfums, épaississant utilisé pour potage, café, etc.).
- La prise de médicaments en gouttes est difficile pour des personnes âgées mal voyantes (risque d'erreurs de doses), la déglutition des comprimés ou des gélules peut être limitée ; il faut donc adapter les prescriptions aux capacités de la personne si elle n'est pas aidée pour les prises. C'est vrai aussi pour la répartition des médicaments dans la journée qui doit être la plus simplifiée possible.

Douleur

L'incidence de la maladie cancéreuse augmente avec l'âge pour passer par un maximum aux alentours de 80 ans. Plus de 50 % des cancers sont observés chez des personnes de plus de 65 ans qui représentent 14 % de la population totale (1). La douleur est un symptôme fréquemment rencontré dans la maladie cancéreuse. L'OMS estime que 33 % des patients éprouvent des douleurs durant la phase active de leur traitement et que ce pourcentage augmente à 75–90 %

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

des patients en phase avancée ou terminale (2). La douleur est un problème non négligeable, surtout si on se souvient de la fréquence des douleurs chroniques « bénignes » préexistantes qui sont en général estimées à 25–50 % parmi une population de plus de 60 ans (3).

Les progrès dans le domaine de la prise en charge de la douleur sont importants et l'utilisation des antalgiques selon les recommandations de l'OMS permet un soulagement correct des douleurs cancéreuses chez 90 % des patients (2).

Il faut lutter contre un certain nombre d'idées reçues : les patients âgés auraient une élévation du seuil de la douleur (aucune étude n'a pu le prouver), les antalgiques majeurs seraient dangereux (or un traitement bien conduit ne peut qu'améliorer la qualité de vie sans pour autant obérer sa durée)… De plus, les personnes âgées ont souvent tendance à minimiser leurs douleurs ou à éviter de s'en plaindre, et ce pour des motifs culturels ou parce qu'elles pensent qu'elles sont inéluctablement liées à la vieillesse et qu'elles ne peuvent être soulagées. On rencontre des difficultés supplémentaires avec les patients dont les capacités de communication sont affaiblies ou inexistantes.

Enfin, on doit se souvenir que la douleur n'est pas un simple phénomène physique mais une expérience complexe physiologique et émotionnelle, reliée aux douleurs précédemment connues et aux représentations socio-culturelles, voire religieuses qui en modifient la perception. Souvent, la douleur a pour le patient et son entourage valeur d'indicateur de la gravité de la maladie.

C'est la notion de « total pain » (traduite par douleur totale ou souffrance globale) que l'on doit à Cicely Saunders, avec ses composantes physiques, psychologiques, sociales et spirituelles et ses conséquences sur les relations que le patient peut établir avec son entourage.

Ces spécificités permettent de comprendre – alors que les recommandations de l'OMS sont publiées depuis plus de 20 ans – que parmi une population de patients atteints de douleurs cancéreuses, 42 % ont un traitement non adapté à l'intensité des douleurs. Les patients âgés de plus de 70 ans sont un groupe particulièrement à risques pour recevoir un traitement inadéquat (4). Dans une étude portant sur 13 625 patients cancéreux de plus de 65 ans, les patients les plus âgés recevaient le moins d'antalgiques parmi les patients douloureux. À indications et contre-indications égales, seulement 13 % des patients âgés de plus de 84 ans recevaient un traitement par opiacés contre 38 % des patients âgés de 65 à 74 ans (5).

Diagnostic et évaluation

L'évaluation de la douleur représente une étape primordiale et complexe. La douleur est toujours une expérience subjective, pluridimensionnelle et justifie un abord clinique du patient basé sur une évaluation globale. Il est nécessaire de déterminer (6, 7) :

- le diagnostic des causes des douleurs ;
- les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ;
- l'intensité de la douleur ;

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

– l'impact de la douleur sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles ;
– les dimensions psychosociales de la souffrance du patient et de son entourage.

Causes de la douleur

La douleur est due dans environ 70 % des cas à la tumeur cancéreuse elle-même (tableau I). Des métastases osseuses sont responsables de la moitié des douleurs des patients atteints de cancers du sein ou de la prostate.

Dans environ 20 % des cas, la douleur est due aux thérapeutiques du cancer (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Les patients âgés semblent particulièrement sensibles à certaines toxicités, avec par exemple des neuropathies douloureuses associées à l'utilisation du cisplatine ou des vinca-alcaloïdes (8).

Chez l'adulte en général, on estime que 10 % des douleurs sont sans lien de causalité avec le cancer. Mais il faut se souvenir de la prévalence des douleurs chroniques « bénignes » préexistantes dans une population âgée, le poids des co-morbidités est donc particulièrement important.

Un même malade peut souffrir de plusieurs types de douleurs simultanément et, le cancer étant une maladie évolutive, les douleurs peuvent changer au cours du temps. Une réévaluation régulière est donc indispensable.

Tableau I – Syndromes douloureux fréquents dans la maladie cancéreuse. D'après Krakowski *et al.* (9).

Liés à l'évolution tumorale
■ Métastases osseuses
■ Compression médullaire
■ Méningite métastatique
■ Envahissements plexiques (brachial ou lombo-sacré)
■ Envahissement et infiltration des viscères
■ Atteintes cutanées et muqueuses
■ Immunodéficience entraînant dans certains cas des douleurs neuropathiques : douleurs post- zostériennes, etc.
Liés à la chimiothérapie
■ Mucites
■ Polyneuropathies toxiques (cisplatine, vinca-alcaloïdes, etc.)
■ Douleurs musculaires (taxanes, cytokines, corticoïdes, etc.)
■ Nécroses osseuses aseptiques (corticoïdes)
■ Extravasation
Liés à la radiothérapie
■ Mucites et dermites
■ Myélites et plexites radiques
■ Ostéoradionécrose
■ Atteintes radiques des viscères

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Liés à la chirurgie

- Douleur post-mastectomie et dissection axillaire
- Douleur post-thoracotomie
- Douleur post-néphrectomie
- Douleur post-amputation
- Douleur fantôme

Mécanismes physiopathologiques sous-jacents

Le choix des traitements symptomatiques dépend du mécanisme présumé de la douleur. On distingue généralement des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques (ou par désafférentation).

Les douleurs par excès de nociception ont pour origine une stimulation excessive des nocicepteurs. Cette stimulation peut être due à un phénomène lésionnel (cicatrice post-chirurgicale, invasion tumorale), inflammatoire ou ischémique. Les douleurs cutanées, articulaires, musculaires ainsi que les douleurs viscérales font partie des douleurs par excès de nociception. Leur rythme est souvent mécanique, c'est-à-dire augmenté par l'activité physique, ou encore inflammatoire avec prédominance nocturne de la douleur. Elles sont décrites comme des pesanteurs, des coups de marteau, lancinantes ou déclenchées par un mouvement ou un soin. L'examen neurologique est toujours normal.

Les douleurs neuropathiques proviennent d'une lésion du système nerveux périphérique (nerfs, plexus) ou central (moelle, cerveau). La lésion nerveuse se traduit par des anomalies à l'examen clinique : hypo-, hyperésthésie ou allodynie dans un territoire (tronc, racine, hémicorps) compatible avec une origine neurologique. Elles sont décrites comme des fourmillements, des brûlures (continues ou déclenchées par un stimulus normalement non douloureux : allodynie) ou plutôt paroxystiques en coups de poignard, en éclair, comme une décharge électrique. Pour les diagnostiquer, on s'appuie sur l'échelle DN4 (tableau II).

Les douleurs cancéreuses sont fréquemment des douleurs mixtes, associant une composante nociceptive et une composante neurogène.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau II – Questionnaire DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques (10).

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	❒	❒
2. Sensation de froid douloureux	❒	❒
3. Décharges électriques	❒	❒

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	❒	❒
5. Picotements	❒	❒
6. Engourdissements	❒	❒
7. Démangeaisons	❒	❒

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	❒	❒
9. Hypoesthésie à la piqûre	❒	❒

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	❒	❒

OUI = 1 point NON = 0 point

Score du patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

⇨ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire.

⇨ À chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou« non ».

⇨ À la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».

⇨ La somme obtenue donne le score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %).

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Intensité de la douleur

L'absence de parallélisme anatomoclinique, c'est-à-dire l'absence de corrélation entre l'importance d'une lésion trouvée et l'intensité de la douleur perçue, l'absence de marqueur biologique mesurable, la possible placebo-sensibilité de toute douleur, y compris celle dont l'origine somatique est clairement établie, la variabilité interindividuelle et la mise en jeu de processus mentaux dans la sensation douloureuse sont des arguments en faveur d'une évaluation clinique de la douleur.

En pratique clinique, on distingue des échelles d'auto-évaluation qui reposent sur l'appréciation de la douleur par le patient lui-même et des échelles d'hétéro-évaluation où la douleur est cotée par les soignants (11).

Les échelles d'auto-évaluation sont proposées à toute personne âgée lucide, communicante et coopérante.

a) Échelle verbale simple (EVS)

Elle est constituée de plusieurs descripteurs ordonnés dans un ordre croissant. Chaque terme est laissé à l'appréciation du patient (tableau III).

Tableau III – Échelle verbale simple.

Quel est le niveau de votre douleur ?	
❒	Pas de douleur
❒	Faible
❒	Modérée
❒	Forte
❒	Douleur extrêmement forte

b) Échelle numérique (EN)

Le patient donne une note entre 0 et 10 ou 0 et 100. La note 0 est définie par « douleur absente », la note maximale par « douleur maximale imaginable ».

c) Échelle visuelle analogique (EVA)

Elle se présente sous forme d'une ligne horizontale de 100 mm, dont l'extrémité gauche est définie comme « douleur absente » et l'extrémité droite comme « douleur maximale imaginable ». La cotation est effectuée par le patient en y plaçant un trait au niveau correspondant à sa douleur. Dans sa variante très répandue sous forme de réglette, qui doit être présentée de façon horizontale, le patient positionne un curseur au niveau correspondant à sa douleur ; une graduation en mm au dos de la réglette permet la lecture directe du score.

Les échelles unidimensionnelles ont l'avantage d'être simples d'utilisation et de passation rapide ; elles se prêtent de ce fait facilement à des mesures répétées

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

et rapprochées (répétition utile pour mesurer l'efficacité des traitements mais pas toujours acceptée par les patients !)

Presque tous les patients comprennent facilement l'EVS. L'utilisation d'une échelle numérique, et encore plus d'une EVA, demande par contre des capacités d'abstraction que ne possèdent pas toutes les personnes. Environ 11 % des personnes adultes ne sont pas capables d'utiliser une EVA malgré des explications adéquates. Il semble que dans la population âgée lucide et communicante, ce pourcentage pourrait atteindre presque 50 % (13) et rendre cet outil peu fiable dans cette tranche d'âge. L'échelle la mieux acceptée, car la mieux comprise, parmi les échelles d'autoévaluation unidimensionnelles est l'échelle verbale simple.

Les échelles d'hétéro-évaluation, seules possibles pour les patients non communicants, reposent sur l'observation et l'appréciation du comportement par les soignants ou les proches du patient douloureux.

d) Échelle DOLOPLUS-2© (tableau IV)

Elle se présente actuellement sous forme d'un questionnaire de dix items qui apprécient le retentissement somatique – plainte verbale, position antalgique, protection de zones douloureuses, mimique, sommeil – le retentissement psychomoteur à la toilette et/ou l'habillage et dans les mouvements ainsi que le retentissement psychosocial de la douleur sur la communication, la vie sociale et le comportement. Chaque item est coté entre 0 (absence de retentissement) et 3 (retentissement majeur), les items inadaptés sont cotés 0 (exemple : item « mouvements » pour un malade grabataire en position fœtale). Le score total se situe donc entre 0 et 30, la présence d'une douleur étant clairement affirmée pour des scores supérieurs ou égaux à 5.

L'utilisation de cette échelle nécessite un apprentissage de l'équipe soignante. Un lexique expliquant la signification des mots et expressions utilisés a été édité afin d'éviter des difficultés de vocabulaire et de compréhension (12).

Les auteurs recommandent l'utilisation de l'échelle DOLOPLUS-2© en équipe pluridisciplinaire (au minimum : cotation par le médecin et le soignant habituel du patient) à raison d'une évaluation biquotidienne jusqu'à sédation des douleurs, puis une utilisation espacée en fonction des situations cliniques (14).

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau IV – Échelle DOLOPLUS-2© – Évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée (12).

Observation comportementale		Dates		
RETENTISSEMENT SOMATIQUE				
1. Plaintes somatiques	• *Pas de plainte* • *Plaintes uniquement à la sollicitation* • *Plaintes spontanées occasionnelles* • *Plaintes spontanées continues*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
2. Positions antalgiques au repos	• *Pas de position antalgique* • *Le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle* • *Position antalgique permanente et efficace* • *Position antalgique permanente et inefficace*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
3. Protection de zones douloureuses	• *Pas de protection* • *Protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins* • *Protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins* • *Protection au repos, en l'absence de toute sollicitation*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
4. Mimique	• *Mimique habituelle* • *Mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation* • *Mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation* • *Mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
5. Sommeil	• *Sommeil habituel* • *Difficultés d'endormissement* • *Réveils fréquents (agitation motrice)* • *Insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR				
6. Toilette et/ou habillage	• *Possibilités habituelles inchangées* • *Possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)* • *Possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels* • *Toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
7. Mouvements	• *Possibilités habituelles inchangées* • *Possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche, etc.)* • *Possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)* • *Mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL				
8. Communication	• *Inchangée* • *Intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)* • *Diminuée (la personne s'isole)* • *Absence ou refus de toute communication*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
9. Vie sociale	• *Participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques, etc.)* • *Participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation* • *Refus partiel de participation aux différentes activités* • *Refus de toute vie sociale*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
10. Troubles du comportement	• *Comportement habituel* • *Troubles du comportement à la sollicitation et itératif* • *Troubles du comportement à la sollicitation et permanent* • *Troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*	*0* *1* *2* *3*
	Score			

e) Échelle ECPA (échelle du comportement douloureux de la personne âgée

Elle a été élaborée par des équipes gériatriques françaises à partir des descriptions par les soignants des douleurs des patients âgés et du retentissement de leurs soins sur le comportement de ces patients âgés (tableau V) (15, 16).

Bases du traitement antalgique

L'organisation du traitement antalgique repose sur quelques principes.

Éviter la réapparition de la douleur : Il faut prévoir des prescriptions à heure fixe selon la durée d'action du médicament pour la douleur chronique et ne pas faire que des prescriptions « à la demande ». En revanche, à ce traitement à heure fixe, on doit associer des prescriptions à la demande pour traiter les accès douloureux intermittents (entredoses ou doses de secours).

Maintenir l'autonomie du patient : On privilégie l'administration de l'antalgique par voie orale. En cas d'impossibilité ou d'intolérance, on préfère la voie sous-cutanée à la voie veineuse.

Adapter régulièrement le traitement :

1. En fonction du soulagement obtenu ou de l'aggravation de la douleur.

Pendant la période d'adaptation du traitement, des mesures régulières de l'intensité de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogue sont nécessaires.

2. En fonction de l'apparition d'effets secondaires, principalement la somnolence.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau V – Échelle ECPA.

Nom : ..... Prénom : ..... Service : ..... Date :	SCORE TOTAL (sur 32) :

I OBSERVATION AVANT LES SOINS

1° Expression du visage : regard et mimique
0 : Visage détendu
1 : Visage soucieux
2 : Le sujet grimace de temps en temps
3 : Regard effrayé et/ou visage crispé
4 : Expression complètement figée

2° Position spontanée au repos
(recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)
0 : Aucune position antalgique
1 : Le sujet évite une position
2 : Le sujet choisit une position antalgique
3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique
4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur

* : se référer aux jours précédents
** : ou prostration

3° Mouvements (ou mobilité) du patient
(hors et/ou dans le lit)
0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*
1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements
2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*
3 : Immobilité contrairement à son habitude*
4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*

4° Relation à autrui
Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression …
0 : Même type de contact que d'habitude*
1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude*
2 : Évite la relation contrairement à l'habitude*
3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude*
4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*

N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

II OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5° Anticipation anxieuse aux soins
0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété
1 : Angoisse du regard, impression de peur
2 : Sujet agité
3 : Sujet agressif
4 : Cris, soupirs, gémissements

6° Réactions pendant la mobilisation
0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière
1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins
2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins
3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins
4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins

7° Réactions pendant les soins des zones douloureuses
0 : Aucune réaction pendant les soins
1 : Réaction pendant les soins, sans plus
2 : Réaction au toucher des zones douloureuses
3 : Réaction à l'effleurement des zones douloureuses
4 : L'approche des zones est impossible

8° Plaintes exprimées pendant les soins
0 : Le sujet ne se plaint pas
1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui
2 : Le sujet se plaint en présence du soignant
3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne
4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

On se doit d'informer patiemment le patient et sa famille sur la ou les causes de la douleur, les traitements et les effets secondaires possibles. L'adhésion au traitement est souvent en relation avec la qualité des explications données.

Il faut fixer des objectifs réalistes dans la stratégie thérapeutique : Par exemple, chez un patient ayant plusieurs douleurs depuis des semaines, avec des conséquences sur sa vie quotidienne, la reprise du sommeil de bonne qualité sera le premier objectif à fixer.

L'efficacité des traitements doit être réévaluée dans les 24 heures et ensuite à intervalles réguliers.

Traitements des douleurs par excès de nociception

L'approche antalgique de la douleur cancéreuse repose sur le traitement spécifique : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie ainsi que sur le traitement symptomatique. En 1984, l'OMS a publié des recommandations sur le traitement symptomatique de la douleur cancéreuse connues sous le nom des paliers de l'OMS. Le traitement des douleurs par excès de nociception repose sur l'utilisation adéquate des médicaments des différents paliers.

Médicaments du palier I

Le premier palier, réservé aux douleurs légères, est constitué par l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En gériatrie, le paracétamol est utilisé de préférence, à raison de 1 000 mg trois à quatre fois par jour, car il n'a pas de toxicité gastrique ni rénale, contrairement à l'Aspirine® et aux AINS. Les douleurs inflammatoires et les douleurs des métastases osseuses sont néanmoins particulièrement sensibles aux AINS, également aux corticoïdes. Il est recommandé d'associer systématiquement un protecteur gastrique chez la personne âgée : misoprostol ou oméprazole.

Médicaments du palier II

Le palier deux est constitué par les analgésiques centraux mineurs, la codéine, le dextropropoxyphène et le tramadol qui sont utilisés pour des douleurs d'intensité modérée. Le dextropopoxyphène et la codéine sont des antalgiques opioïdes faibles et font partie des agonistes purs de la morphine. En raison d'un effet synergique, ils sont souvent associés au paracétamol. Le tramadol est un antalgique d'action centrale qui agit par un double mécanisme d'action : opioïde agoniste morphinique et monoaminergique central. L'effet morphinique du tramadol est lié à sa fixation sur les récepteurs μ et est antagonisé par la naloxone. L'effet monoaminergique se traduit par une augmentation des concentrations de sérotonine et de noradrénaline secondaire à l'inhibition de la recapture présynaptique, ce qui renforce les systèmes de contrôles inhibiteurs de la douleur et donnerait au tramadol une activité antalgique intéressante dans les douleurs neuropathiques. Chez le sujet de plus de 75 ans, il est recommandé

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

de débuter par de faibles posologies en libération prolongée (Zamudol® 50 mg LP/12 h) et d'augmenter très progressivement les doses. Le chlorhydrate de tramadol est le seul antalgique injectable du palier II. Il peut être utilisé même en cas de troubles de l'hémostase ou d'antécédents gastro-intestinaux et n'a pas d'influence sur l'évolution d'une fièvre. Les effets secondaires, nausées, vomissements, vertiges, somnolence légère, constipation, bouche sèche et sueurs sont relativement fréquents, surtout les trois premiers.

Médicaments du palier III

• Morphine

Il n'est pas possible de prédire à l'avance la réponse à la morphine en fonction des caractéristiques sémiologiques de la douleur. Celle-ci n'est pas de l'ordre du tout ou rien. Elle se définit par le degré d'analgésie obtenu après administration progressive de morphine. L'apparition d'effets secondaires non contrôlés par le traitement associé est souvent le facteur limitant de l'augmentation des posologies de morphine. La sensibilité à l'activité antalgique peut être modifiée par des facteurs dépendant du patient (âge, facteurs cinétiques et psychologiques) et de la douleur (mécanisme, facteur temporel). La morphine est le principal alcaloïde naturel de l'opium, utilisé sous forme de chlorhydrate ou de sulfate. Elle est métabolisée par le foie en morphine-3-glucuronide (M3G-50 à 60 %), normorphine, codéine et morphine-6-glucuronide (M6G-15 %). L'élimination des métabolites de la morphine est rénale et la clairance de la morphine et de ses métabolites est considérablement allongée en cas d'insuffisance rénale même si celle-ci n'est pas sévère. L'accumulation de ces métabolites peut être responsable de troubles des fonctions cognitives (delirium) et neurologiques (myoclonies).

Chez la personne âgée, on commence pour ces raisons par de faibles doses de morphine à libération immédiate, de 2,5 à 5 mg toutes les 4 heures (15-30 mg/24 h) et la posologie est augmentée très progressivement. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'intervalle entre deux prises peut être augmenté à 6 ou 8 heures.

▪ *Titration de la morphine*

C'est la méthode qui teste la sensibilité de la douleur à la morphine. Il est préférable de la réaliser avec une morphine à libération immédiate. La forme à libération prolongée est ensuite prescrite quand on atteint la stabilité dans le soulagement. La posologie nécessaire et suffisante pour soulager un patient est individuelle. Cette variabilité dépend de la sévérité de la douleur, de son type, de la composante affective. Ces facteurs sont plus importants que l'âge, le poids, ou des paramètres pharmacocinétiques. La méthode la plus simple, consiste à prescrire une dose régulière toutes les quatre heures et en même temps, autoriser la prise d'entredoses supplémentaires d'une posologie identique, pour les épisodes douloureux, aussi souvent que nécessaire mais au maximum toutes les heures. Au bout de 24 heures, la posologie des quatre heures est réajustée en tenant compte du nombre d'entredoses consommées dans les 24 heures. Une

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

fois la douleur correctement soulagée, une forme à libération prolongée est prescrite (posologie forme LP pour 12 h = dose des quatre heures à l'équilibre x 3). L'évolution de la maladie peut nécessiter des réajustements de la posologie. L'augmentation de la posologie de morphine s'effectue par paliers de 30 à 50 %. En cas de difficultés d'utilisation de la voie orale, l'administration de la morphine en continu par voie sous-cutanée (ou intraveineuse si d'autres perfusions sont en cours), à l'aide d'une pompe, sera proposée (posologie parentérale par 24h = un tiers de la posologie orale par 24 h).

■ ***Accès douloureux transitoires et entredoses de morphine***

La douleur cancéreuse n'est pas constante sur 24 heures. Des exacerbations douloureuses (terme anglais : *breakthrough pain*) peuvent survenir, soit après une action (mobilisation, déglutition, toux, défécation, soins) soit inopinément (ténesme rectal ou vésical, douleurs spasmodiques abdominales). Pour soulager ces accès douloureux, on prescrit des entredoses sous forme de morphine à libération immédiate égales à 10-15 % de la posologie de morphine par 24 heures, à répéter à intervalle variable selon la voie d'administration (toutes les heures pour la voie orale ou rectale, toutes les 30 minutes pour la voie sous-cutanée ou intraveineuse). Pour un soulagement plus rapide, on préférera la voie injectable.

■ ***Effets secondaires de la morphine***

La *somnolence* disparaît en général au bout de quelques jours. Sa persistance doit faire rechercher un surdosage par accumulation de métabolites (insuffisance rénale, insuffisance hépato-cellulaire).

Des *nausées et vomissements* sont observés en début de traitement chez plus de 50 % des patients. Un traitement par halopéridol (Haldol® 2 mg/mL : 5 gouttes 3 fois/24 h) seul ou en association avec le métoclopramide (Primpéran® 1 cp 3 fois/24 h, Anausin® LP 1 cp 2 fois/24 h) est en général efficace.

La *constipation* est un effet secondaire constant et permanent et nécessite un traitement préventif dès la prescription de morphine. Il ne faut pas hésiter à associer éventuellement plusieurs laxatifs à mécanismes d'action différents.

Parmi les autres effets secondaires observés, signalons la *rétention urinaire* (surtout au début ou à l'augmentation du traitement, particulièrement fréquente chez les personnes âgées), la *sudation*, la *sécheresse de la bouche*, le *prurit*. Si la titration par voie orale est bien conduite, la morphine n'entraîne pas de dépression respiratoire.

Les *hallucinations* et un *delirium* sont rares mais peuvent survenir, principalement chez le sujet âgé. Dans ce cas, il est important d'éliminer d'autres causes associées favorisant ces troubles : l'insuffisance rénale, hépatique et l'hypercalcémie, la fièvre, l'anémie, entre autres. Nous pensons que la surveillance d'un patient traité par morphine devrait comprendre l'évaluation régulière des fonctions cognitives à l'aide d'un test simple comme le *mini mental test* de Folstein ou le test élémentaire d'orientation et de communication afin de dépister

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

précocement des troubles annonciateurs de complications psychiatriques plus graves.

La *tolérance* et la *dépendance physique* sont des phénomènes physiologiques qui apparaissent chez les patients qui prennent des opioïdes. La tolérance est le mécanisme par lequel l'organisme devient moins sensible au cours d'une administration continue. Cela nécessite une augmentation progressive de la posologie pour obtenir un maintien de l'analgésie. La cause la plus fréquente est l'augmentation du stimulus nociceptif lié à la progression de la maladie. Le syndrome de sevrage est l'expression de la dépendance physique. Il est donc nécessaire de réduire progressivement la morphine chez un patient dont la douleur est soulagée par un traitement étiologique. La dépendance psychologique est exceptionnelle et cet argument ne doit plus être avancé pour justifier le refus de prescription des opioïdes.

■ ***Conditionnement***

Cf. tableau VI.

• Patch de fentanyl (Durogésic®)

Le fentanyl est un agoniste morphinique pur avec une affinité hautement sélective pour les récepteurs μ. La voie d'administration de Durogésic® est transcutanée à partir d'un dispositif transdermique qui permet une diffusion régulière et constante de fentanyl sur trois jours. Les taux plasmatiques de fentanyl augmentent avec la taille des dispositifs transdermiques. Cinq tailles de « patchs » sont disponibles délivrant des doses de fentanyl de 12, 25, 50, 75 et 100 μg/heure.

L'administration par voie transcutanée offre divers avantages sur la voie orale :

- indépendance de l'état digestif du patient ;
- pas d'effet de premier passage hépatique ;
- à l'état d'équilibre taux plasmatiques très stables, comparables à des taux obtenus lors d'une administration parentérale continue.

Il est important de bien comprendre la pharmacocinétique de ce dispositif transdermique : la diffusion du fentanyl à travers la peau prend du temps et les premières traces de fentanyl apparaissent dans le sang environ deux heures après la pose du premier patch. Les concentrations plasmatiques augmentent ensuite progressivement pour atteindre un plateau seulement à partir de la 24e heure. C'est la raison pour laquelle le patch de Durogésic® n'est pas adapté au traitement de la douleur aiguë : le temps nécessaire pour atteindre des taux plasmatiques efficaces est trop long. Lors du passage d'un traitement antalgique autre au patch de fentanyl, il convient de tenir compte de ce délai d'action. On recommande par exemple, lors du passage d'une morphine LP/12 heures au patch, de poser le dispositif transdermique en même temps que la dernière prise orale de morphine LP. La couverture antalgique est ainsi assurée par la morphine LP, le temps que les taux plasmatiques de fentanyl soient suffisamment élevés pour prendre le relais.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau VI – Formes orales des différents opiacés sur le marché français.

Dénomination	*Posologies disponibles*	*Durée d'action*	*Conditions de prescription*	*Particularités*
Formes à libération prolongée				
Moscontin® cp	10, 30, 60, 100, 200 mg	12 heures	Max : 28 jours	Ne pas piler ni partager les comprimés
Skenan® gel	10, 30, 60, 100, 200 mg	12 heures	Max : 28 jours	Gélules pouvant être ouvertes pour administration par sonde ou dans un aliment
Kapanol® gel (particulièrement utile dans les institutions où il n'y a pas présence permanente d'une IDE pour les personnes dépendantes)	10, 50, 100 mg	24 heures	Max : 28 jours	
Sophidone®	4, 8, 16, 24 mg	12 heures	Max : 28 jours	
Oxycontin®	5, 10, 20, 40, 80 mg	12 heures	Max : 28 jours	Ne pas piler ni partager les comprimés
Formes à libération immédiate				
Chlorhydrate de morphine ampoules injectables	10 mg/1 mL 20 mg/1 mL 50 mg/5 mL 100 mg/10 mL 400 mg/10 mL	4 heures	1) en injection intermittente : 7 jours 2) avec une pompe PCA : 28 jours 3) en buvable : 28 jours	Les ampoules injectables peuvent être utilisées pour les entredoses *per os*
Oramorph® (sulfate de morphine) Solution buvable	Récipient unidose : 10, 30 et 100 mg/5 mL Flacon compte-gouttes à 20 mg/mL	4 heures	28 jours	
Actiskenan® gel	5, 10, 20, 30 mg	4 heures	28 jours	Gélules pouvant être ouvertes pour administration par sonde ou dans un aliment
Sevredol® cp	10, 20 mg	4 heures	28 jours	Cp sécables
Oxynorm® gel	5, 10, 20 mg	4 heures	28 jours	Gélules pouvant être ouvertes pour administration par sonde ou dans un aliment
Actiq® (Fentanyl)	« Sucette » à 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	1 à 3,5 heures	28 jours	Titration nécessaire Usage difficile en cas de bouche sèche

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

La durée d'action du patch est de 72 heures, ce qui impose une utilisation très prudente chez la personne âgée chez qui il est pourtant (trop) largement prescrit. On l'utilise en général seulement après avoir déterminé les besoins en antalgiques opiacés par titration avec de la morphine immédiate. La bonne taille du patch est ensuite déterminée à l'aide du tableau de conversion du *Vidal*.

Le patch de Durogésic® est appliqué sur une peau saine, de préférence sur le torse ou les bras. Il faut changer la zone d'application à chaque changement de patch toutes les 72 heures. Les dispositifs transdermiques sont résistants à l'eau, les patients peuvent prendre une douche et même un bain (éventuellement en collant une protection type Opsite® dessus le patch). Sauna, hammam, couverture chauffante et exposition directe au soleil sont, par contre, formellement déconseillés, car la température cutanée est le facteur le plus important influençant la vitesse d'absorption du fentanyl ; d'ailleurs en cas de fièvre, son usage devient difficile (fluctuations de l'absorption). L'expérience montre l'effet aléatoire aussi en cas de peau sèche, d'ictère, d'oedème...

Les effets secondaires et les contre-indications du fentanyl sont les mêmes que ceux de la morphine. Des études cliniques ont montré une moindre constipation qu'avec la morphine.

• Hydromorphone (Sophidone®)

L'hydromorphone est un agoniste pur des récepteurs μ et existe en France sous forme orale à libération prolongée. Sa biodisponibilité orale est de 35 à 60 %. L'hydromorphone est métabolisée au niveau du foie, mais on ne lui connaît pas, contrairement à la morphine, de métabolite actif. Son emploi est limité au traitement des douleurs cancéreuses et elle est utilisée en seconde intention en cas d'intolérance ou de résistance à la morphine. Le rapport équianalgésique entre la morphine et l'hydromorphone est de l'ordre de 7,5, soit 1 mg d'hydromorphone = 7,5 mg de morphine. 30 mg de morphine orale correspondent donc à 4 mg d'hydromorphone. On peut associer à un traitement par Sophidone LP® des entredoses à bases de morphine à libération immédiate (à défaut d'hydromorphone à libération immédiate) pour le traitement des accès douloureux. Les dosages d'hydromorphone disponibles sont des gélules à 4, 8, 16 et 24 mg. Les effets secondaires sont, à des variabilités interindividuelles près, ceux de la morphine.

• Chlorhydrate d'oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®)

L'oxycodone est un opiacé fort avec des propriétés proches de celles de la morphine et est commercialisé en France sous forme à libération prolongée et immédiate (cf. tableau VI). Cet opiacé semble entraîner moins d'effets secondaires d'ordre psychodysleptique que la morphine. Son efficacité et son profil d'effets secondaires font que l'oxycodone est fréquemment utilisé en deuxième ligne dans la douleur cancéreuse en cas de neurotoxicité induite par la morphine.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

L'oxycodone présente une grande biodisponibilité (entre 60 et 87 %) et il est métabolisé par le foie. Les métabolites dont certains sont eux-mêmes antalgiques sont excrétés par les reins. L'implication clinique de ces métabolites semble cependant négligeable, car ils sont produits dans des quantités faibles.

Le ratio équianalgésique entre morphine orale et oxycodone est de 2 : 1, c'est-à-dire 20 mg de morphine per os font le même effet que 10 mg d'oxycodone par la même voie. On utilise des doses de départ entre 10 et 20 mg par prise chez les patients naïfs d'opiacés. L'adaptation des posologies en fonction de la douleur peut être faite toutes les 24 heures. Il est recommandé d'associer de l'oxycodone à libération immédiate (Oxynorm®) pour les pics douloureux transitoires, à hauteur de 10-15 % de la dose totale/24 h par prise. Chez les patients déjà sous traitement par d'autres antalgiques opioïdes, on utilisera les ratios d'équianalgésie cités plus haut.

• Méthadone (en France : AMM encore seulement pour la substitution)
C'est un opiacé synthétique découvert en 1937, utilisé dans un premier temps essentiellement comme traitement de substitution mais dont l'usage à visée antalgique a un intérêt particulier en raison de son triple mécanisme d'action : c'est un agoniste pur des récepteurs μ, un antagoniste des récepteurs NMDA et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Des publications récentes font état d'une efficacité intéressante dans les douleurs mixtes à composante neuropathique. Sa longue demi-vie est responsable de la lenteur de stabilisation des taux plasmatiques et du risque de surdosage par accumulation. Le ratio d'efficacité avec la morphine est variable suivant la dose de morphine antérieurement utilisée.

Rotation d'opiacés

Les différents opiacés sont utilisés pour le traitement de la douleur cancéreuse. On observe qu'il n'y a pas de tolérance croisée complète entre les différents agonistes sur les récepteurs μ et κ, que tous les opiacés n'ont pas de métabolites éventuellement actifs et n'entraînent pas forcément les mêmes effets secondaires. Ceci permet, en cas d'efficacité antalgique insuffisante et/ou d'effets indésirables ingérables par des traitements symptomatiques, de changer de molécule pour optimiser l'équilibre entre l'efficacité et la tolérance.

Traitement des douleurs neuropathiques

Il est difficile et il n'y a pas de vrai consensus. Il demande une bonne collaboration entre le patient et le médecin qui doit s'appliquer à bien expliquer la nature du traitement (antidépresseurs, antiépileptiques), son efficacité probablement partielle, son délai d'action retardé, la nécessité de prise régulière et non « à la demande » et l'existence fréquente d'effets indésirables.

Les *antidépresseurs tricycliques* agissent sur la composante continue de la douleur (brûlure, dysesthésie). L'efficacité est observée en 1 semaine lorsque des posologies optimales sont atteintes (amitryptiline : 25 à 75 mg, voire

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

150 mg/24 h). Leur utilisation est par contre limitée en gériatrie par leurs effets secondaires (hypotension orthostatique, rétention urinaire, etc.) et leurs contre-indications (glaucome, troubles de la conduction cardiaque, adénome prostatique…) Il est conseillé d'initier le traitement à des faibles doses (10 mg/24 h) et d'augmenter la posologie très progressivement.

On peut utiliser aussi, avec une moindre efficacité, les *inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)* comme la venlafaxine et la duloxétine. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seule (IRS) ne semblent pas efficaces.

Les douleurs neuropathiques à composante fulgurante, paroxystique peuvent répondre favorablement aux *anticonvulsivants* (carbamazépine, clonazepam, phénytoïne). Mais, là aussi, les effets secondaires limitent souvent une utilisation à doses efficaces. La gabapentine est en général mieux tolérée que les autres antiépileptiques et n'induit pas d'interactions médicamenteuses : c'est la raison pour laquelle elle est souvent utilisée en première intention. Ses effets indésirables apparaissent surtout en début du traitement et consistent généralement en une sédation, des céphalées et des vertiges. Il est conseillé de débuter le traitement par des doses de 100 à 300 mg/24 h et d'augmenter la posologie progressivement jusqu'à l'amélioration clinique. La dose minimale efficace semble se situer autour de 1 200 mg/24 h. La posologie peut être augmentée à 2 400 mg voire 3 600 mg/24 h. Son élimination exclusivement rénale incite à la surveillance accrue des effets d'accumulation chez les personnes âgées.

La prégabaline (Lyrica®) doit être introduite encore plus prudemment ; c'est la seule molécule qui ait une AMM dans les douleurs neuropathiques centrales.

On peut utiliser des *patchs de lidocaïne* (Versatis®) dans les douleurs neuropathiques affectant des surfaces cutanées limitées – comme dans certaines douleurs post-zostériennes.

Classiquement, on utilise les antalgiques habituels, et notamment les *opioïdes*, pour les douleurs par excès de nociception. Néanmoins, le recours aux opioïdes dans les douleurs neurogènes est une option thérapeutique qui ne doit pas être écartée d'emblée. L'expérience clinique et des études contrôlées semblent confirmer que les opioïdes soulagent en partie les douleurs neurogènes (17), mais les doses nécessaires sont souvent plus importantes que pour les douleurs par excès de nociception.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

On peut se référer à l'arbre décisionnel proposé par Gilron *et al.* (18) (fig. 1).

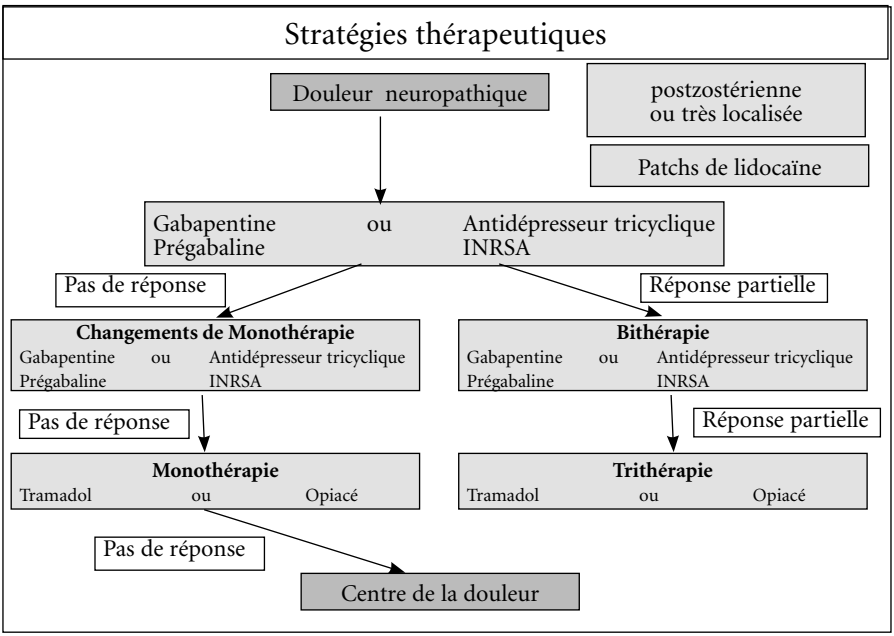


Fig. 1 – Stratégies thérapeutiques dans la douleur neuropathique.

Bien sûr, le soin apporté au nursing doit permettre de limiter des douleurs supplémentaires : explications et douceur pour les soins d'hygiène, prémédication si nécessaire, utilisation du mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote durant les actes douloureux, bonne installation dans le lit, petits coussins, etc.

Problème de l'hydratation en fin de vie

À ce stade, on constate chez la majorité des patients, outre la diminution de l'appétit, une perte de la sensation de soif. L'hydratation systématique par perfusion ou sonde gastrique ne paraît pas toujours une attitude adaptée, car au-delà de l'espoir illusoire d'une amélioration, la souffrance et l'inconfort du malade peuvent s'en trouver particulièrement augmentés. Les arguments pour et contre une hydratation systématique sont classés dans le tableau VII.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Tableau VII – Pour ou contre une hydratation systématique, d'après Fainsinger et Bruera (19).

Pour	Contre
La fin de vie des patients semble plus confortable s'ils reçoivent une hydratation correcte.	Les patients dans le coma ne ressentent pas la douleur ou la soif. Les perfusions peuvent prolonger le processus de fin de vie.
Il n'existe aucune preuve que les perfusions seules prolongent la survie.	L'absence d'hydratation artificielle diminue les secrétions gastro-intestinales et les vomissements.
La déshydratation et le déséquilibre électrolytique peuvent entraîner une confusion, de l'agitation, une irritabilité neuromusculaire, une accumulation des médicaments.	La diminution de la diurèse entraîne une diminution du besoin d'uriner et du risque de rétention urinaire.
L'hydratation parentérale est pour certains le standard de minimum de soin : stopper ce traitement provoquerait une rupture dans la prise en charge du patient.	La diminution des secrétions pulmonaires diminue la toux, l'encombrement, les râles...
	Diminution des œdèmes et de l'ascite.
	La déshydratation aurait une action anesthésique naturelle sur le système nerveux central en diminuant le niveau de conscience et de souffrance.

La discussion d'une hydratation artificielle ne doit pas perdre de vue l'objectif : en phase active du traitement, il s'agit d'améliorer le pronostic et éventuellement franchir un cap difficile. Une prescription agressive peut être justifiée. En phase palliative avancée, l'objectif consiste à maintenir le confort. L'hydratation par voie naturelle, le traitement des symptômes d'une éventuelle déshydratation par des soins de bouche systématiques ainsi que l'utilisation d'humidificateurs est la plupart du temps suffisant. L'apport hydrique peut être réduit à 500 mL/24 h.

On peut, si nécessaire, avoir recours à l'hypodermoclyse : c'est l'administration par voie sous-cutanée d'un soluté contenant ou non un médicament. La solution choisie (NaCl 0,9 % ou glucose 5 %/NaCl 0,9 %) peut être perfusée de façon continue ou par intermittence. Le soluté est administré par gravité en région sous-claviculaire, en région abdominale ou sur la face antéro-externe de la cuisse (20). Lorsque les possibilités du site d'absorption sont dépassées, l'écoulement du soluté cesse. On peut ainsi perfuser jusqu'à 500 mL en une heure et au total environ 1 000 à 1 500 mL/24 h. L'exemple des pays anglo-saxons pourrait nous amener à utiliser moins souvent les apports hydriques parentéraux.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Troubles digestifs

Anorexie

Au stade de cancer avancé, l'alimentation ne prolonge pas la vie mais a pour but d'apporter du confort et du plaisir au malade. L'anorexie est quelquefois perçue comme un signe inéluctable de mort prochaine, d'où la nécessité d'explication et de soutien en particulier pour l'entourage.

Les causes curables sous-jacentes sont la douleur, la constipation, les nausées, les vomissements, la distension gastrique, les pathologies buccales, les odeurs corporelles, l'anxiété et la dépression. Quelle que soit la cause, la présentation des aliments est importante. Les patients développent parfois des anomalies du goût et une intolérance aux odeurs (on peut proposer une alimentation froide), l'avis d'une diététicienne peut être très utile. Twycross (21) a démontré que la prescription de corticoïde (dexaméthasone 4 mg/j le matin pendant 1 semaine, puis 2 mg/j, ou méthylprednisolone 16 mg x 2/j) (22) permet souvent d'obtenir une relance de l'appétit pouvant durer 3 à 6 semaines.

Nausées et vomissements (23)

La prévalence est de 50 à 60 % pour les nausées et 30 % pour les vomissements en phase avancée de la maladie cancéreuse.

Les nausées sont définies par une sensation de malaise, une « envie de vomir » ; deux tiers des patients ne comprennent pas le terme « nausée » et emploient diverses terminologies comme « mal au cœur » …

Évaluation clinique

L'évaluation est possible avec une EVA ou une EVS en précisant le nombre d'épisodes par jour.

La stase gastrique se manifeste par des vomissements alimentaires de grand volume, un reflux gastro-œsophagien, un hoquet, une sensation de plénitude gastrique, une satiété précoce précédée de nausées ; les vomissements en jets soulagent les nausées.

Le « syndrome du petit estomac » est dû à une compression externe de l'estomac ou une réduction de sa lumière par un carcinome gastrique. On observe des signes de stase avec des vomissements de petit volume.

La plupart du temps, les caractéristiques cliniques ne suivent pas de modèle spécifique. Pour déterminer l'étiologie on s'appuie sur l'anamnèse des antécédents émétiques, sur l'examen clinique (ascite, hépatomégalie, masse abdominale, signes de distension gastrique, fécalome au toucher rectal, bruits hydro-aériques, plis cutanés, état de la bouche), sur la recherche des facteurs de déclenchement (position, mouvements, rapport horaires/repas) et des signes associés, et sur les examens complémentaires (en fonction de l'importance des symptômes et/ou de l'espérance de vie probable : fibroscopie gastro-duodénale, échographie, scanner abdominal, ionogramme sanguin avec calcémie).

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Physiopathologie et étiologie (24)

L'ensemble du processus émétique est intégré au niveau du centre du vomissement, unité fonctionnelle située près du 4e ventricule. Il reçoit l'ensemble des informations véhiculées par les différentes voies afférentes (vestibulaires, viscérales, corticales et de la zone chémoréceptrice) et coordonne le processus émétique.

Le choix de l'antiémétique dépend de l'étiologie. Il est important d'identifier les voies afférentes ainsi que les neurotransmetteur impliqués. La majorité des antiémétiques agissent en antagonisant les récepteurs des neurotransmetteurs impliqués. Tous les médicaments cités dans le tableau VIII n'ont pas une AMM en France pour le traitement des nausées et vomissements. Leur recommandation se base sur un consensus international d'experts en soins palliatifs.

Dans la plupart des cas, un seul antiémétique suffit, mais, si besoin, on peut associer deux antiémétiques d'actions différentes (tableau VIII).

Tableau VIII – Physiopathologie et classes médicamenteuses.

Causes	Sites	Médicaments
système nerveux central hypertension intracrânienne, méningite, hémorragie méningée, douleur, anxiété, facteurs émotionnels	**cortex cérébral** récepteurs histaminiques	corticoïdes, benzodiazépines
vestibulaires Neurinome de l'acoustique, mouvements, métastases osseuses de la base du crâne	**noyau vestibulaire *via* le nerf vestibulaire** récepteurs histaminiques et muscariniques	antihistaminiques, anticholinergiques
chimiques • médicaments : opiacés, digitaliques, chimiothérapie… • troubles métaboliques : acidocétose, hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance rénale… • toxiques : infections, peptides tumoraux	**centre chémorécepteur *trigger zone* (CTZ)** située au niveau du plancher du 4e ventricule récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques	neuroleptiques (antisérotoninergiques)
viscérales distension stase, compression, inflammation, obstruction du tractus gastro-intestinal, cause oropharyngée, toux, douleur d'origine cardiaque…	**tractus gastro-intestinal *via* le nerf vague et le système sympathique** récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques	modulateurs de la motricité gastro-intestinale

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Traitement

Avant d'envisager un traitement médicamenteux, on doit porter attention à l'état buccal et pratiquer des soins de bouche répétés (avec ou sans antifongiques). On doit aussi tenir compte de l'attitude des patients, de leur entourage ou de l'équipe soignante vis-à-vis de l'alimentation que l'on aménagera pour favoriser l'appétence (alimentation fréquente en petites quantités, attention à certaines odeurs majorées par la chaleur, etc.) (tableau IX).

Tableau IX – Médicaments utilisés pour le contrôle des nausées et des vomissements (les posologies sont celles recommandées en soins palliatifs et ne sont pas transposables à d'autres situations cliniques).

Nom générique	Nom commercial	Posologie	Commentaires
Médicament agissant sur la motilité gastro-intestinale et la zone chémoréceptrice			
MMGI* : Dompéridone Métoclopramide	 (Motilium®) (Primpéran®)	 5-20 mg, 3-4 fois j po 5-20 mg, 3-4 fois j po 10 mg, 1-3 fois j L.V. 10-20 mg, 3-6 fois j SC suppo 20 g, 1 à 2 /j	Prendre 15-30 minutes avant po ; la dompéridone entraîne moins d'effets centraux (réactions extrapyramidales, le métoclopramide (neuroleptique prokinétique antidopaminergique) est privilégié si mécanisme central impliqué.
Médicament agissant sur la zone chémoréceptrice			
Neuroleptiques Chlorpromazine Halopéridol Levomépromazine	 (Largactil®) (Haldol®) (Nozinan®)	 10-50mg, 4-6 h po/M 0,5-5 mg, 3-4 fois j po gouttes ou cp 2,5-15 mg, SC continu 2,5-12,5 mg j IV ou Sc continu	Effet de type atropinique sédatif le plus efficace et le moins sédatif sédatif
Médicament agissant sur les noyaux vestibulaires : antihistaminiques			
Dimenhydrinate Diphenhydramine Hydroxyzine	(Nausicalm®) (Nautamine®) (Atarax®)	1-2 gélules/j po 45 mg 6-8 h po 25-50 mg, 6-8 h po 100-300 mg, 6-8 h IVL/SC	
Médicament agissant sur le centre de vomissement : anticholinergiques			
Atropine Scopolamine	Atropine (Scopoderm®) Scopolamine®)	0,4-0,6 mg 6-8 h SC 1 à 2 timbres/3 jours 1,5 à 3 mg:24 h en injectable	Limité par effets secondaires
Médicament à site d'action imprécis : corticostéroïdes			
   Prednisone	(Solumédrol®) (Cortancyl®)	1-4 mg/kg/j en SC sur 1 heure le matin 1 mg/kg po	Nausées réfractaires d'origine inconnue ou obstruction mécanique ou hypertension intracrânienne hypercalcémie
Médicament agissant sur le cortex : benzodiazépines			
Lorazépam	(Témesta®)	1 mg/j en 1-2 prises	Si anxiété associée
Oxazépam (ou autres benzodiazépines)	(Séresta®)	10 mg/j en 1-2 prises	Si anxiété associée

* MMGI : modulateurs de la mobilité gastro-intestinale.

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

En cas de stase gastrique, les prokinétiques sont utilisés en première intention. Si besoin, on peut ajouter des anticholinergiques pour réduire le volume des sécrétions. Si l'origine est toxique on choisira les neuroleptiques ou éventuellement les antisérotoninergiques. En cas de vomissements aggravés par les mouvements, des antihistaminiques ou anticholinergiques seront préférés. Lorsqu'il y a obstacle à la vidange gastrique, on pourra envisager la chirurgie ou, sinon, les corticoïdes, la scopolamine ou la sandostatine.

Constipation (25)

La constipation atteint 50 % des patients hospitalisés en soins palliatifs. Elle est quasi systématique pour les patients recevant des opioïdes dont elle est dose-dépendante, sans survenue de tolérance, et doit être prévenue systématiquement. Les risques sont accrus chez la personne âgée, alitée, aux apports hydriques limités et/ou en cas de régime pauvre en résidus.

Signes cliniques : selles dures, de volume insuffisant, difficulté d'exonération, fréquence inférieure à 3 par semaine (critère d'évaluation du traitement laxatif). Elle peut être responsable de douleurs, de distension abdominale, de nausées, de vomissements, d'anorexie, de rétention urinaire et, chez la personne âgée, de troubles cognitifs, d'agitation, et de fausse diarrhée (sur fécalome) – d'où l'importance de la palpation abdominale et du toucher rectal : ampoule rectale vide (éliminer une occlusion), ou pleine (matières dures ou molles).

Étiologies

- Reliées au cancer : envahissement ou obstruction mécanique, atteinte médullaire, hypercalcémie ou hypokaliémie.
- Reliées au traitement : opiacés, fer, médicaments à action anticholinergique, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, antiparkinsoniens, scopolamine, anticonvulsivants, antispasmodiques, antiacides, etc.
- Autres : diabète, hypothyroïdie, inactivité, incapacité de répondre aux urgences fécales (particulièrement chez les personnes âgées à mobilité restreinte ou dépendant d'une tierce personne pas toujours disponible), dénutrition, alitement, confusion, intimité déficiente à l'hôpital.

Traitement

L'objectif est d'obtenir 1 selle tous les 2 à 3 jours, avec des laxatifs oraux donnés tous les jours. Une réévaluation régulière est indispensable. Les règles hygiéno-diététiques sont souvent limitées par l'état général de ces patients.

Des laxatifs oraux seront privilégiés :

- en cas de selles dures : laxatif émollient type osmotique (Lactulose – Duphalac® – 3 à 6 sachets/j, ou macrogol – Forlax® – 1 à 6 sachets/j ou Movicol® – 3 à 5 sachets/j). Le délai d'action est de 1 ou 2 jours, on observe un ballonnement abdominal dans 20 % des cas. On peut aussi utiliser le docusate sodique (Jamylène® – 2 à 6 cp/j) qui

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

est un léger stimulant du petit et du gros intestin ou l'huile de paraffine, Lansoÿl® ou Lubentyl magnésie® ;
- en cas de selles molles : laxatif stimulant ou de contact type Peristaltine® (cascara) 1 à 2 cp/j.

On peut également stimuler le péristaltisme avec des anticholinestérasiques, le Mestinon® (2 cp/j) ou Prostigmine® injectable (1/2 à 1 ampoule SC).

Les laxatifs par voie rectale sont une solution de dépannage qui doit remettre en question le traitement de fond. On doit parfois arriver à une extraction manuelle de fécalome pour laquelle une sédation peut être envisagée (midazolam sous-cutané, mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyte d'azote).

Occlusion intestinale

Elle se rencontre chez 3 % des patients en soins palliatifs (26). Elle est responsable de douleurs spasmodiques ou continues, d'anorexie, de nausées, de hoquet, de flatulences, de fièvre … Si l'occlusion est haute, il existe des nausées et des vomissements importants qui soulagent la douleur ; en cas d'occlusion basse, la distension abdominale est marquée et douloureuse.

Le traitement est médicamenteux si aucun geste chirurgical n'est envisageable. Il vise à traiter les nausées, les vomissements, la douleur, et, par diminution des sécrétions intestinales, à rompre le cercle vicieux de la distension abdominale qui augmente la surface épithéliale intestinale secrétante responsable d'une nouvelle aggravation de la distension : Scoburen® 20 mg (2 à 6 amp. SC/24 h, voire plus) ou Scopolamine® (0,5 mg SC toutes les 8 heures) et, en deuxième intention (à cause de son coût prohibitif), l'octréotide (Sandostatine® : analogue de la somatostatine) qui augmente l'absorption hydro-électrolytique et freine le péristaltisme (50 µg x 2/j SC en augmentant progressivement les doses jusqu'à 900 µg/j avec des effets secondaires à type de nausées et hyperglycémie).

La corticothérapie peut parfois rétablir le transit : prednisolone (Solumédrol®) bolus de 240 à 500 mg IV/jour pendant 3 jours puis 60 à 80 mg comme dose d'entretien.

En cas d'occlusion basse, il faut discuter l'intérêt d'une aspiration digestive en fonction du nombre de vomissements par jour éventuellement par une gastrostomie de décharge. Même avec une occlusion persistante, les patients peuvent continuer à apprécier de petits repas fractionnés, parfois au prix de quelques vomissements acceptés.

Diarrhées

Il faut s'assurer de la véracité du signe (attention aux fausses diarrhées sur fécalome ou occlusion partielle…) et éviter en première intention les médicaments ralentisseurs du transit intestinal de type Imodium® (27). Il vaut mieux privilégier les mesures alimentaires et les pansements intestinaux à base d'argile.

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Troubles respiratoires

Dyspnée

C'est un symptôme fréquemment rencontré. Son incidence atteint 70 % durant les six dernières semaines de vie (28). La dyspnée est un facteur pronostic de gravité. Dans une étude portant sur 303 patients (29) évalués à leur entrée en unité de soins palliatifs, les patients non dyspnéiques avaient une survie médiane de 21 jours et les patients atteints d'une dyspnée sévère uniquement de trois jours (fig. 2).

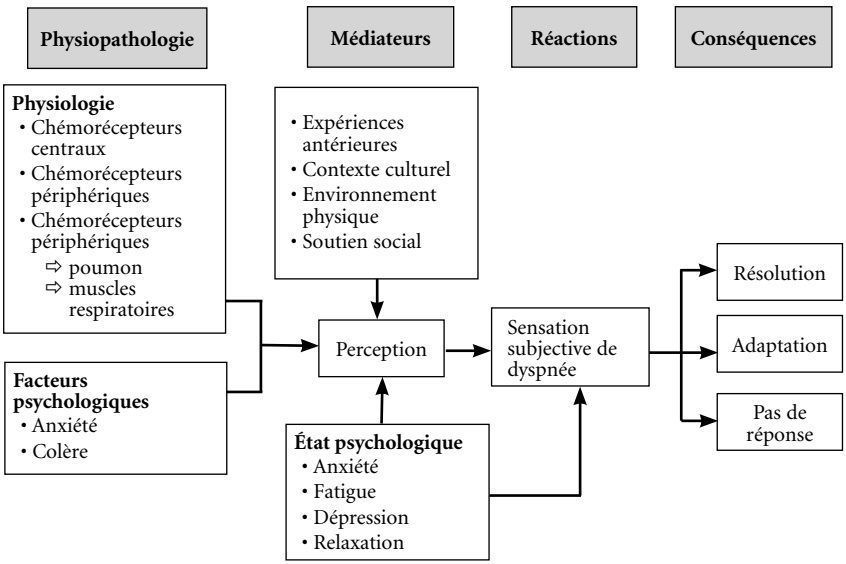


Fig. 2 – Modèle de la dyspnée, d'après McCord et Cronin-Stubbs (32).

La dyspnée est définie par Comroe (30) comme une « *sensation désagréable de respiration difficile, pénible et inconfortable, quoique non douloureuse au sens courant du terme* ». L'expérience de cette respiration pénible comprend à la fois la perception de la sensation par le patient et son entourage, et la réaction physique, émotionnelle et comportementale à cette sensation.

C'est une sensation pluridimensionnelle, dans laquelle entrent en ligne de compte non seulement des mécanismes physiopathologiques, mais aussi l'état psychologique du patient, ses expériences antérieures et l'attitude de l'entourage.

La sévérité de cette sensation subjective n'est pas nécessairement corrélée avec la gravité de la cause. Contrairement à la tachypnée ou l'hyperpnée qui sont mesurables et objectivables, la dyspnée a une dimension subjective et à ce titre, elle est, en analogie avec la douleur, « ce que le patient dit qu'elle est (31) ».

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Le choix de la thérapeutique doit évidemment tenir compte de l'état général du patient, de l'estimation de son pronostic, de ses souhaits et ceux de son entourage.

Le traitement doit être étiologique dans tous les cas où cela est possible. Sans pouvoir être exhaustif, il est utile de garder les questions suivantes en mémoire :

• ***La dyspnée est-elle vraiment due au cancer ?***
Il est souvent tentant d'attribuer une dyspnée uniquement à la maladie cancéreuse sans considérer les autres causes possibles. Il ne faut pas, par exemple, oublier un syndrome obstructif chronique préexistant dont les bronchospasmes pourraient être efficacement traités par des bronchodilatateurs. Une décompensation cardiaque doit être traitée comme telle, en cas d'infection des voies respiratoires des antibiotiques seront discutés – en évaluant, bien sûr, chaque fois le contexte clinique ainsi que le désir du patient et de ses proches.

• ***Le cours du cancer peut-il être modifié ?***
Cette question ne se pose plus en fin de vie, mais doit être considérée si la dyspnée survient aux stades plus précoces de la maladie. Une chimiothérapie palliative, une radiothérapie, l'hormonothérapie antitumorale et des techniques plus spécifiques de désobstruction, comme le laser néodyme-YAG ou la cryothérapie endobronchique, peuvent être indiquées suivant le contexte clinique.

• ***Peut-on modifier certaines conséquences du cancer influant sur la dyspnée?***
Des ponctions évacuatrices peuvent être proposées pour les épanchements pleuraux sans toutefois toujours entraîner une amélioration. Il convient également de penser à la possibilité d'une ascite ou d'une hépatomégalie volumineuse qui peuvent, par la surélévation des coupoles diaphragmatiques, être à l'origine d'une dyspnée autant qu'un épanchement péricardique, cause rare et souvent méconnue, dont le diagnostic peut être difficile et nécessiter le recours à l'échographie. Dans les deux cas, le recours à une ponction évacuatrice peut apporter un soulagement.

Des *corticostéroïdes* sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire avec diminution de l'œdème péritumoral en cas de compression tumorale des voies aériennes, de lymphangite carcinomateuse, de syndrome de la veine cave supérieure et de fibrose post-radique. Les médicaments utilisés sont surtout le Solumédrol® (120 à 240 mg en IV en bolus), puis la prednisone de 20 à 60 mg/24 h (Cortancyl®) en traitement d'entretien. La posologie doit être rapidement ajustée vers la plus petite dose efficace à cause des effets secondaires, notamment la rétention hydrosodée et la fonte musculaire qui peuvent elles-mêmes aggraver une dyspnée.

Il faut souligner qu'il n'y a à ce jour pas eu d'essai contrôlé effectué pour prouver l'efficacité des corticoïdes. C'est pourquoi il ne faut pas hésiter à interrompre ce traitement si l'effet n'est pas indiscutablement bénéfique.

La correction d'une *anémie* par transfusion globulaire peut être envisagée surtout en cas d'anémie sévère d'installation rapide. L'efficacité clinique sur

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

la dyspnée en fin de vie est cependant souvent décevante. Il faut refléchir en amont à l'interruption ultérieure de ces transfusion.

L'approche symptomatique complète, dans certains cas, l'approche spécifique, mais peut constituer le seul traitement possible. Elle repose essentiellement sur l'utilisation régulière d'opiacés majeurs, parfois associés à un anxiolytique et un anticholinergique, qui permettront, avec des mesures générales et éventuellement une oxygénothérapie, de diminuer l'inconfort du patient. Dans certains cas, seule une sédation ponctuelle ou constante permettra de soulager le patient.

L'anxiété accompagne toute sensation de dyspnée, qu'elle aggrave à son tour, il est donc important de rassurer le patient et son entourage, de donner des explications claires sur la pathologie, les traitements prescrits et les résultats espérés. Il faut prendre le temps d'explorer les craintes du patient qui ne sont souvent pas spontanément exprimées : peur de mourir étouffé, seul, de s'endormir et ne plus se réveiller, et si possible le rassurer : on peut expliquer qu'être essoufflé n'est en soi pas dangereux.

Des mesures environnementales sont aussi importantes : le patient doit être confortablement installé, souvent en position demi-assise ; une sensation d'air frais sur le visage (ventilateur, fenêtre ouverte) peut apporter un soulagement. La physiothérapie avec des exercices de respiration dirigée et des exercices de relaxation joue un rôle important et il ne faut pas hésiter à faire appel au kinésithérapeute, même à domicile ou au psychomotricien.

Les études contrôlées sur l'utilité d'une *oxygénothérapie* sont contradictoires. L'oxygène a surtout un rôle rassurant et est utile de ce fait en cas de dyspnée aiguë et sévère. Les patients réellement hypoxiques semblent davantage profiter de son utilisation, mais les réponses sont très variables d'un individu à l'autre. On l'administrera sous forme de test thérapeutique, de préférence à l'aide de lunettes nasales, mieux tolérées que le masque à oxygène. Une oxygénothérapie au long cours ne sera instaurée que si l'amélioration clinique est nette, l'utilisation discontinue est souvent confortable et anxiolytique.

La *morphine* est un des piliers du traitement symptomatique de la dyspnée en soins palliatifs (33). Elle est très efficace pour soulager ce symptôme mais elle se heurte encore, en l'an 2008, aux craintes de nombreux prescripteurs pour qui c'est l'archétype du produit dépresseur respiratoire contre-indiqué en cas de difficultés respiratoires. Cette crainte n'est pas justifiée en cas d'usage correct.

Les résultats de différentes études indiquent que la morphine peut améliorer la sensation de dyspnée à des doses qui n'ont aucune répercussion sur la fonction respiratoire.

L'utilisation de la morphine per os ou en injectable semble faire l'unanimité en soins palliatifs. Les doses recommandées sont :

Pour le patient non douloureux, naïf de morphine :

- *per os* : 2,5 à 5 mg/4 heures ;
- en SC discontinu : 1,5 à 2,5 mg/4 heures ;
- en SC ou IV continu : 10 à 15 mg/24 heures.

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Il faut titrer la dose en fonction du soulagement obtenu et des effets secondaires. Rien n'empêche d'augmenter progressivement les doses unitaires ou de rapprocher l'intervalle des prises si la durée d'action sur la dyspnée est plus courte que 4 heures, en surveillant les signes de surdosage, en l'occurrence essentiellement la sédation et la baisse de la fréquence respiratoire.

L'association d'un traitement de fond (formulation à libération prolongée ou traitement SC continu) à des entredoses de morphine à libération normale à prendre à la demande, est souvent une bonne solution. On prescrit les entredoses à hauteur de 10 % de la dose des 24 heures par la même voie d'application.

Pour le patient sous opiacés à visée antalgique, on augmentera la dose de base en place de 25 à 50 % et on associera des entredoses.

L'administration de la *morphine par aérosols* fait l'objet de nombreuses publications (34-37) qui n'ont pas permis de démontrer indiscutablement un effet bénéfique. Cependant, l'utilisation de la morphine en aérosol peut malgré tout être tentée (20 mg de chlorhydrate de morphine à nébuliser avec l'oxygène à10 L/min).

Il n'existe aucune étude contrôlée sur l'utilisation des *bronchodilatateurs* en aérosol en soins palliatifs. Ils semblent être efficaces s'il existe une composante obstructive. On utilise surtout des β_2-mimétiques, éventuellement en association avec un anticholinergique comme l'ipratropium, dont le principal intérêt est une action plus prolongée que celle des β_2-adrénergiques :

- salbutamol (Ventoline®) en aérosol doseur : 2 bouffées toutes les 4 à 6 heures, ou en nébulisation (Ventoline® ou Bricanyl®) une unidose toutes les 4 à 6 heures ;

éventuellement en association avec :

- bromure d'ipratropium (Atrovent® unidose pournébulisation) et/ou ;
- corticoïdes (Pulmicort® unidose).

Des benzodiazépines sont couramment utilisées dans le traitement de la dyspnée. Les *anxiolytiques* sont souvent utiles et dans les cas sévères on peut utiliser le midazolam (Hypnovel®), qui a le grand avantage d'avoir une demi-vie très courte de l'ordre de 1,5 à 3 heures. On injecte un bolus 2,5 mg SC puis on peut entretenir l'effet par perfusion continue 10 mg/24 h en SC ou IV au pousse-séringue. Morphine et Hypnovel® peuvent être mélangés dans une même seringue.

En cas de dyspnée très sévère résistant aux traitements cités ci-dessus, une sédation peut être envisagée ; on devrait discuter de cette éventualité avec le patient et sa famille par anticipation.

En cas de détresse respiratoire ou d'hémoptysie massive, compression trachéale etc., le protocole de sédation suivant peut être appliqué : midazolam à injecter en IV lente 2 mg par 2 mg jusqu'à fermeture des paupières.

Toux

C'est un réflexe physiologique protecteur des voies respiratoires. Elle devient pathologique quand elle est excessive, inefficace et persistante. Une toux chronique peut être très pénible et perturber le sommeil, le repos, l'alimentation et

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

les contacts sociaux. De plus, elle peut aggraver des douleurs préexistantes et être à l'origine de douleurs musculaires, de fractures costales, de céphalées et d'hémorragies conjonctivales et rétiniennes.

La prise en charge débute par la recherche étiologique. Trois cas de figures peuvent se présenter :

- la toux s'inscrit dans une pathologie thoracique connue : cancer broncho-pulmonaire, métastases pulmonaires, mésothéliome pleural, épanchement pleural, etc. ;
- la toux s'associe à une image thoracique anormale de pneumopathie infectieuse ou d'embolie pulmonaire, etc. ;
- la toux est isolée : insuffisance cardiaque gauche, IEC, β-bloquants, fibrose pulmonaire post-radiothérapie ou post-chimiothérapie (bléomycine, méthotrexate, cyclophosphamide, busulphan), etc.

Chudacet (38) propose un arbre diagnostique fort utile (fig. 3).

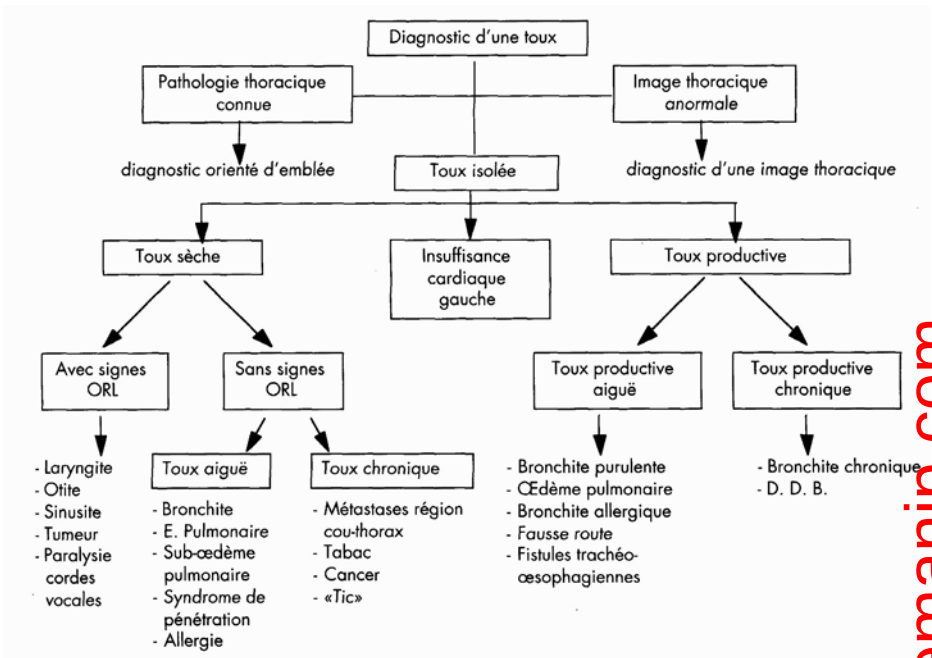


Fig. 3 – Arbre décisionnel selon Chudacet (38).

Le traitement de la toux doit être, si possible, étiologique. Le traitement symptomatique est différent selon la nature de la toux (39, 40).

En cas de toux productive et si le patient est capable de tousser, on a recours à l'humidification de l'air inspiré, à l'hydratation et aux nébulisations de sérum physiologique pour liquéfier les sécrétions, aux techniques kinésithérapeutiques

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

(percussion et drainage postural). Des mucolytiques peuvent être indiqués, mais ils sont à éviter le soir et leur indication est à réévaluer régulièrement.

Les anticholinergiques diminuent la sécrétion de mucus, mais assécher les sécrétions peut majorer la gêne à expectorer et créer un risque de surinfection. Ils sont donc surtout utilisés chez des patients trop faibles pour tousser. L'utilisation de la scopolamine (41) est en pratique réservée aux patients en phase terminale, et plus particulièrement en cas d'encombrement terminal et de râle du mourant, bruit produit par les mouvements oscillatoires des sécrétions dans le pharynx.

La scopolamine diminue le volume des sécrétions pharyngées et bronchiques, augmente leur viscosité et induit une sédation centrale. On utilise soit le Scopoderm TTS® – patch transdermique qui libère de la scopolamine sur 72 heures (1 mg sur 72 heures), la posologie étant faible, il faut coller plusieurs dispositifs (jusqu'à 5) pour être efficace ; soit :

- la scopolamine en injectable à 0,25 à 0,5 mg/4 heures en sous-cutané ou IV ou 1,5 à 3 mg/24 h en perfusion continue à l'aide d'un pousse seringue. (Scopolamine et morphine ainsi que scopolamine, morphine et hypnovel peuvent être mélangées dans une même seringue.)
- à défaut de scopolamine, on peut aussi utiliser l'atropine qui a une action antisécrétoire un peu moins puissante : 0,25 mg-0,50 mg/2 heures.

Les anticholinergiques sont contre-indiqués en cas de glaucome par fermeture de l'angle et peuvent causer une rétention aiguë d'urines, surtout en association avec des opiacés. Environ 10 % des patients ont une réaction paradoxale à l'effet sédatif central et peuvent développer une excitation avec désorientation et hallucinations. Bien entendu, on n'associe pas anticholinergiques et mucolytiques.

Une toux sèche n'a pas d'utilité physiologique. C'est un symptôme gênant qui justifie le recours aux antitussifs (20). On se sert d'antihistaminiques (Polaramine®, Théralène®, Toplexil®), d'antitussifs non antihistaminiques et non opiacés (Silomat®) et d'antitussifs centraux dérivés des opiacés. Tous les opiacés ont un effet antitussif central puissant. On utilise :

- le dextrométhorphane (Tuxium®) 30 mg = 1 cp toutes les 6 heures ;
- et surtout la codéine (Néo-codion® ou Efféralgan codéiné®) jusqu'à 30 mg à 60 mg/4 heures.

L'association d'opiacés différents pour des indications différentes n'est pas recommandée (42) (exemple : morphine comme antalgique et codéine comme antitussif). Il est plutôt recommandé pour un patient déjà sous morphinique à visée antalgique d'augmenter la dose d'opiacé jusqu'à obtention d'un soulagement ou l'apparition d'effets secondaires limitants. Une alternative est l'association d'un antitussif agissant par un autre mécanisme d'action (exemple : Silomat®) ou l'adjonction du dextrométorphane (Tuxium®) qui pourrait apporter un effet synergique aux opiacés par une action centrale s'exerçant sur des récepteurs autres qu'opiacés (40).

La prise en charge des symptômes respiratoires est souvent difficile. Le problème principal réside dans l'efficacité limitée des traitements actuels. Une

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

approche multidisciplinaire, avec des soignants de différents horizons, centrée sur le patient et son entourage, est indispensable pour assurer une prise en charge optimale.

Troubles urinaires

On connaît les atteintes de la fonction urinaire courantes chez les personnes âgées que sont l'incontinence urinaire (mictions impérieuses, fuites urinaires, incontinence d'effort et incontinence totale liée à la perte du contrôle des sphincters et/ou aux difficultés d'atteindre « à temps » les toilettes, en particulier chez les personnes âgées dépendantes ou en institution) et les infections urinaires récidivantes (liées à une mauvaise vidange de la vessie, à une oligurie ou à une mauvaise gestion des « protections »…). On trouve les éléments de prévention, de diagnostic et de traitement dans tous les traités de gériatrie.

En soins palliatifs, se rajoute une pathologie fréquente, la rétention urinaire souvent mal recherchée et mal prévenue, de diagnostic parfois difficile en raison de signes déplacés : en effet la conscience d'une vessie mal vidée ou pleine en excès n'est pas toujours possible chez un patient dont les capacités sensitives et/ou de communication sont diminuées. De plus, l'existence de mictions par regorgement peut masquer cette rétention à la personne ou à ses soignants même attentifs. Enfin, la douleur peut être absente en raison des traitements antalgiques utilisés pour d'autres pathologies.

Il est donc nécessaire d'y penser et de la rechercher, en particulier si le malade présente des troubles cognitifs (surtout à type d'agitation) qui sont parfois le seul symptôme d'appel.

Il est de toute façon indispensable d'y penser à chaque fois que l'on utilise des médicaments favorisants : morphiniques (même « faibles » du deuxième palier de l'OMS), tricycliques…

La rétention urinaire aiguë est un effet secondaire assez fréquent chez les personnes âgées à l'instauration de ces traitements.

Le diagnostic clinique n'est pas toujours simple, la percussion sus-pubienne peut retrouver la matité classique, mais on peut être gêné par une obésité, une aérocolie ou aérogrêlie, une constipation importante (elle même génératrice de rétention) ou de l'ascite. Il faut parfois recourir à un ASP ou une échographie (si on peut l'obtenir facilement sans trop de déplacement pour le malade), à un sondage évacuateur d'épreuve si on n'a pas la chance de posséder un bladder scan.

La question ensuite est de savoir si l'on doit laisser une sonde à demeure ou procéder à des sondages évacuateurs itératifs. L'état général du patient, ses capacités résiduelles de déplacement, son acceptation de la sonde ainsi que le pronostic de cette rétention (probablement réversible ou non suivant l'étiologie retrouvée) sont les éléments à prendre en compte pour en décider.

Les risques infectieux existent pour les deux solutions et une grande asepsie est requise lors de toutes les manipulations ; cependant une colonisation par des

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

germes est très fréquente même avec un « sondage clos » ; le traitement antibiotique ne doit être envisagé qu'en cas de passage systémique avec signes généraux, un bon drainage par une hydratation correcte est suffisant en général.

On doit se méfier des arrachages intempestifs de sonde (même ballonnet bien gonflé) en particulier chez les personnes démentes.

Troubles cutanés

Le vieillissement cutané se manifeste par une certaine atrophie de l'épiderme et surtout du derme, par la diminution du nombre des glandes sudoripares et de la pilosité, et par une raréfaction de la microvascularisation : la peau devient plus sèche, plus fragile, moins élastique, avec surtout des capacités de régénération-cicatrisation altérées.

Cette atteinte cutanée liée au vieillissement va augmenter les facteurs de risque d'escarres de décubitus rencontrées dans toutes les pathologies avec immobilisation. Il est particulièrement utile de les prévenir au maximum dès que l'alitement est prolongé : positionnement du patient changé régulièrement, les points d'appui étant protégés par des coussins ou des épaisseurs de coton cardé, matelas d'aide à la prévention des escarres (en mousse visco-élastique ou à air en pression variable) ; on pratiquera aussi des effleurements – massages des points d'appui avec par exemple de la Biafine® ou une huile…

Par ailleurs, la maladie cancéreuse est source d'atteintes cutanées spécifiques : cancers cutanés, nodules de perméation ou métastases cutanées sont responsables souvent de plaies suintantes plus ou moins profondes et douloureuses. Dans les cas de cancers du sein opérés, les « gros bras » post-curage ganglionnaire ou post-radiques sont parfois tellement œdématiés que la peau se déchire avec des suintements lymphatiques souvent très abondants ; on observe parfois chez des patientes âgées, une atteinte de tout l'hémithorax (d'autant plus qu'il s'agit d'une récidive tardive ou d'un cancer « négligé » découvert à un stade très avancé).

La prise en charge de ces plaies dépend du stade de la maladie : est-on toujours dans une stratégie curative avec visée de cicatrisation (avec un espoir raisonnable de l'obtenir) ou ne faut-il envisager que des traitements de confort et d'hygiène (avec limitation maximale des interventions) ? La cure chirurgicale ne peut être évoquée que si l'état général du patient est bon et la survie probable prolongée.

Les produits utilisables sont multiples, des tulles gras aux pansements hydrocolloïdes et hydrocellulaires fabriqués par différents laboratoires (avec des modes d'emploi très bien rédigés) : on les choisira plus ou moins absorbants en fonction du stade de la plaie et de la stratégie choisie. Ils doivent s'accompagner de pansements « de décharge » ou pansements secondaires diminuant la pression au niveau de la lésion. En cas d'odeurs gênantes, on rajoute des compresses au charbon ou imbibées de métronidazole (Flagyl®).

Il faudra, bien entendu, penser aux douleurs liées à la toilette et aux pansements, en les prévenant si besoin par des entre-doses administrées suffisam-

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

ment tôt avant les soins. Pour des pansements particulièrement douloureux, on peut envisager de sédater légèrement le malade (anxiolytiques, en particulier Hypnovel® – effet amnésiant supplémentaire) ou d'utiliser un mélange inhalé d'oxygène et de protoxyde d'azote (Entonox®, Kalinox®) dont l'usage, bien expliqué et surveillé, est possible même chez les personnes atteintes de troubles cognitifs.

Les nodules de perméation peuvent aussi être douloureux ou prurigineux, nécessitant un traitement antalgique local (pommade Emla®) ou général (traitement antihistaminique…).

Troubles cognitifs liés à l'âge, au cancer ou aux traitements

Un symptôme craint et très mal vécu est la perturbation des fonctions cognitives. Ces fonctions « supérieures » traitent de la pensée, du jugement, de la mémoire, des praxies, etc. Elles sont globalement et progressivement atteintes dans les démences quelle que soit leur origine (touchant un pourcentage de plus en plus élevé des tranches d'âge à partir de 65 ans et plus), mais peuvent aussi être atteintes de manière plus aiguë lors de la maladie cancéreuse : des lésions cérébrales (primitives ou secondaires) à la toxicité des médicaments anticancéreux ou symptomatiques, les raisons sont multiples d'observer diverses formes de troubles cognitifs.

Le delirium (terme du DSM IV), ou syndrome confusionnel, est une atteinte globale des fonctions cognitives, d'apparition relativement brutale, à expression clinique fluctuante et en principe réversible si l'on arrive à en déterminer et traiter la cause : troubles mnésiques, troubles du comportement ou de l'humeur (avec repli sur soi, stupeur ou au contraire agitation plus ou moins anxieuse voire agressivité...), inversion du rythme jour-nuit, avec parfois troubles de la vigilance ou de la perception (illusions et hallucinations) sont les éléments clés de ce diagnostic.

Il s'agit parfois d'une perturbation minime (ou passant inaperçue en raison du « calme » des patients) mais qu'il est intéressant de repérer précocement afin d'éviter l'aggravation du syndrome et ses conséquences néfastes sur la qualité de vie du patient, ses capacités relationnelles, l'angoisse de l'entourage (qui « ne le reconnaît plus » – et qui n'est parfois plus reconnu –, qui interprète l'agitation éventuelle comme des douleurs à soulager « à tout prix »...) ; ce syndrome est si insupportable qu'il peut générer des demandes d'euthanasie de la part de la famille, des soignants et parfois des patients eux-mêmes qui peuvent aussi tenter de se suicider (dans les moments de lucidité entre les troubles, ou lors d'hallucinations particulièrement effrayantes ou de crises d'angoisse) ou avoir d'autres comportements dangereux pour eux (perte du contrôle)...

L'atteinte peut être moins globale avec un syndrome hallucinatoire pur, des épisodes délirants, ou un simple déficit mnésique.

L'apparition de ces troubles doit faire rechercher une cause « curable » :

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

- lésions tumorales cérébrales ou méningées, primitives ou secondaires ;
- troubles métaboliques et en particulier insuffisance rénale avec accumulation de médicaments psychotoxiques ;
- interactions médicamenteuses (et en particulier mélange d'antalgiques et de psychotropes habituellement prescrits *larga manu* pour le traitement de la douleur, de l'anxiété et de la dépression liées à la maladie cancéreuse, en particulier en phase avancée), d'autant que les effets secondaires sont plus fréquents avec l'augmentation de l'âge ;
- déshydratation plus ou moins masquée mais très souvent responsable de la décompensation cognitive, sur un terrain déjà à risque (les antécédents d'atteinte cognitive ou neuro-psychiques et le vieillissement cérébral sont des facteurs de risque connus).

Il est à noter que la crainte de ces troubles cognitifs (dans l'imagination des gens plutôt la « folie ») est un obstacle habituel à la prescription des opioïdes (avec celles de la dépendance, de l'image de toxicomanie, du lien à la mort proche voire provoquée). Il est donc indispensable pour le prescripteur d'être à l'aise avec ces médicaments pour prévenir sans angoisser les patients à la fois des risques, de leur habituelle réversibilité et de leur traitement possible, de la surveillance qui sera exercée... L'entourage aussi doit être prévenu et soutenu.

L'usage plus systématique et démystifié des échelles de surveillance cognitive (*Mini Mental Test* de Folstein ou plus simplement Telecom®) est une aide précieuse pour le dépistage précoce de ces troubles: il est donc recommandé de les pratiquer assez fréquemment, et au moins avant tout traitement avec des opioïdes et au cours de ces traitements, et à chaque fois que l'entourage et/ou les soignants repèrent une « bizarrerie » chez le patient. Ces tests sont sensibles mais non spécifiques, leur perturbation doit amener à revoir « la pancarte », à réexaminer le malade et à se reposer le problème diagnostic étiologique....

Lorsque ces troubles sont repérés, leur meilleur traitement est étiologique si cela est possible (suppression des médicaments responsables – avec précautions pour éviter les symptômes de sevrage éventuels –, réhydratation, correction d'un trouble métabolique – en particulier hypercalcémie – ; mais aussi radiothérapie cérébrale palliative sur les tumeurs ou chimiothérapie intrathécale pour une méningite carcinomateuse, etc.) ; sinon, il faudra envisager un traitement symptomatique médicamenteux (en particulier neuroleptique – mais on rajoute encore un risque d'interaction –, ou antidote du médicament psychotrope responsable – là encore, attention au risque de syndrome de sevrage, etc.) et non médicamenteux (environnement rassurant, présence, soins de kinésithérapie – relaxation, mais aussi soutien de l'entourage...).

La réversibilité est parfois spontanée (les troubles correspondant à l'installation ou à la modification d'un traitement et s'effaçant après quelques jours avec « l'accoutumance ») mais on doit surveiller la survenue d'autres épisodes et la prévenir si possible (précautions lors des modifications de traitements, lors des épisodes fébriles ou infectieux).

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

La non-réversibilité de ces troubles est de mauvais pronostic : on se trouve alors dans le cas de « delirium pre-mortem » (jusqu'à 80 % des patients en phase terminale).

Soutien psychologique et qualité de l'environnement ; place des familles (et de la personne âgée dans sa famille)

La maladie cancéreuse s'accompagne fréquemment de syndromes anxio-dépressifs (chez les patients mais aussi parmi leurs proches), syndromes souvent sous-diagnostiqués ou insuffisamment traités alors qu'ils altèrent énormément la qualité de la vie et celle des relations ; les étapes psychologiques d'adaptation à la maladie et parfois à son pronostic (quand il est explicité) sont les mêmes chez les personnes âgées ou l'entourage : abattement, déni (qui diminue l'anxiété), révolte (contre les soignants par exemple), acceptation…

C'est pourquoi les soins palliatifs, considérant le patient dans sa globalité, s'attachent aussi à l'accueil et au soutien de son entourage ; ils facilitent aussi l'accès des proches du point de vue des horaires de visite (en général non restrictifs) et des possibilités d'hébergement et de restauration. Les structures de soins palliatifs sont en général mieux équipées pour cela que les autres services hospitaliers, à la fois du point de vue matériel et humain (davantage de personnel soignant et présence de psychologue et de bénévoles d'accompagnement).

La spécificité avec les personnes âgées est que, pour de multiples raisons (habitudes hospitalières, méconnaissance des personnes âgées plus ou moins dépendantes…), l'interlocuteur des médecins risque de devenir la famille, tant au niveau de l'annonce du diagnostic et du pronostic que pour les décisions stratégiques.

De nombreux enfants de personnes âgées craignent l'effet délétère de la connaissance de leur maladie par leur parent, allant même jusqu'à menacer les médecins d'être « coupables de le tuer » par une telle annonce (43).

Le risque est à la fois d'exclure la personne âgée des choix qu'elle pourrait faire et de laisser la famille basculer dans un renversement de rôles, les enfants endossant une attitude parentale vis-à-vis de la personne âgée que l'on pousse à la régression, même si ses fonctions cognitives sont pourtant conservées. Ceci entraîne malheureusement des angoisses supplémentaires pour les malades qui ne comprennent pas pourquoi ils vont de plus en plus mal alors que de fausses réassurances leur ont fait espérer une amélioration voire une guérison : là encore, comme avec tout patient, la vérité (pas à pas et à sa portée) doit être approchée le mieux possible avec le malade âgé, et surtout le mensonge évité ; là encore, l'écoute du patient, bien que rendue souvent difficile en raison des handicaps possibles, est itérativement nécessaire pour un accompagnement digne durant l'évolution de sa maladie.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Le moment et les lieux

Un temps pour les soins palliatifs ?

Les soins palliatifs ont été mis en place pour assurer un plus grand confort physique et psychique de la phase terminale. Mais en fait ils sont plutôt des traitements non spécifiques des symptômes pénibles liés à la maladie et aux traitements spécifiques du cancer, et il n'y a donc pas de raison de ne pas les employer à tous les stades de la maladie, dans un processus de soins continus ce qui se met en partie en place dans les soins dit « de support » (plan cancer). Les malades, s'ils peuvent supporter certains inconforts des traitements spécifiques, dits « curatifs », à un stade d'espoir de guérison, auront de moins en moins de force pour les subir lors des rechutes, dans la progression de la maladie ; la part des traitements symptomatiques augmente à ces moments-là et ils deviennent les seuls raisonnables dans la phase terminale.

L'abandon des traitements spécifiques n'est cependant pas une décision thérapeutique facile à prendre et il n'est pas toujours évident d'en déterminer le moment adéquat.

Peser à chaque étape les bénéfices attendus et les risques encourus, pour chaque orientation thérapeutique, pour choisir de réaliser ou non tel nouvel examen paraclinique, est devenu une idée largement répandue. Mais la mise en pratique n'est pas si facile. C'est pourquoi la collaboration précoce entre équipes de cancérologie et de soins palliatifs est souvent bénéfique, permettant la pluralité des regards et des compétences et un passage de relais beaucoup plus en douceur, les soins palliatifs pouvant être vus autrement que comme abandon ou condamnation à mort immédiate.

Chez les personnes âgées, cette nécessaire réflexion stratégique est encore plus cruciale : l'espérance de vie déjà amoindrie, les pathologies autres que cancéreuses déjà présentes et plus ou moins invalidantes, l'état général plus précaire rendant plus nocifs les traitements spécifiques et plus aléatoire le métabolisme des médicaments, leur regard sur la maladie et la fin de vie parfois différent de celui des plus jeunes… sont autant de facteurs devant intervenir dans toute décision thérapeutique, en évitant l'abandon trop rapide (voire systématique) de tout effort « curatif » en raison de l'âge, et en rejetant à l'inverse une certaine forme d'acharnement thérapeutique dont les effets seraient pires sur la qualité de la fin de vie que ceux de la maladie. Il faut prendre en compte le concept de « fragilité ».

Les patients âgés nous éclairent souvent dans ces choix thérapeutiques, pour peu que l'on accepte de les écouter et surtout qu'on ait su les faire participer après les avoir correctement informés (entre agression d'un diagnostic trop péremptoire et fausse réassurance d'une non information). Informer le patient c'est aussi l'aider : il peut avoir deviné, mais comme tout le monde se dérobe il ne peut pas parler de ses inquiétudes ; de plus il peut avoir des affaires à régler.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Nous avons déjà évoqué la tendance à changer d'interlocuteur lorsque les patients sont âgés, et à déplacer les entretiens et réflexions auprès des familles. Or, même si l'avis des membres de la famille est à entendre, d'autant plus qu'on risque de réclamer leur aide et leur intervention pour la prise en charge de la personne âgée, le malade reste au centre de nos préoccupations et nous ne pouvons « l'infantiliser » (d'ailleurs on n'infantilise pas beaucoup les enfants atteints de cancer, dont on vante la maturité et la grande compréhension de tout ce qui se passe). Une personne âgée même devenue dépendante ou démente, voire totalement incapable de communiquer verbalement, est encore capable de nous envoyer des signaux et doit être informée de ce qui lui arrive et de ce que l'on peut – ou veut – faire médicalement.

Là encore, plus qu'avec tout autre patient « en soins palliatifs », il faut prendre beaucoup de temps pour réussir ce dialogue ; c'est aussi valable pour des personnes âgées ayant conservé de bonnes fonctions cognitives mais ayant un déficit sensoriel ou un ralentissement idéo-moteur (lié à une atteinte vasculaire cérébrale par exemple).

Organisation des soins

La proportion des décès survenus en établissements et à domicile s'est exactement inversée en l'espace d'une quarantaine d'années. En 1961, les malades décédaient en majorité (65,7 %) à domicile, de nos jours, c'est en établissement qu'ils meurent le plus souvent (environ 70 %), en particulier à l'hôpital public. Les statistiques montrent que l'âge et, dans une moindre mesure, la situation matrimoniale, la situation socioprofessionnelle influent sur la répartition des lieux de décès. Ainsi la proportion de décès en institution augmente nettement avec l'âge, passant de 48,2 % pour les 25/44 ans à 68,6 % pour les plus de 85 ans.

Services gériatriques habituels

Chez les personnes âgées, toute pathologie, mais en particulier la maladie cancéreuse, peut être cause d'une entrée à l'hôpital pour un séjour prolongé, avec diminution voire perte d'autonomie et risque d'institutionnalisation.

C'est parfois à l'inverse lors d'une hospitalisation en court séjour gériatrique pour une perte d'autonomie, des malaises non étiquetés, des troubles cognitifs ou de l'humeur, qu'on découvre le cancer, parfois à un stade déjà avancé.

De toutes façons, les patients âgés sont plus que d'autres candidats à une prise en charge hospitalière, pour des raisons à la fois médicales et sociales.

Les services de court séjour reçoivent des patients cancéreux à tout stade de la maladie, parfois en provenance d'un institut cancérologique ; on les admet aussi dans les services de soins de suite et réadaptation (voire rééducation fonctionnelle après certaines interventions chirurgicales).

Si cette prise en charge peut répondre à l'attente des patients et des cancérologues, en particulier en cours de traitement dans les phases initiales, elle

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

devient difficile lorsque les séjours se prolongent et/ou se multiplient, au fur et à mesure que les traitements sont moins efficaces et que la dégradation clinique s'aggrave : problèmes à la fois d'éthique médicale (faire supporter des déplacements pour des traitements peut-être devenus « futiles » ? administrer des traitements dans des lieux non spécialisés ? …), problèmes administratifs (durées de prise en charge dépassant les normes, prix des médicaments hors de proportion avec les moyens financiers alloués dans ces structures …) et problèmes organisationnels (nombre insuffisant de soignants pour des patients de moins en moins autonomes nécessitant des soins de plus en plus lourds, projet de réhabilitation plus vraiment à l'ordre du jour…).

Cependant, c'est dans ces structures que de nombreux patients âgés (pas toujours très âgés – limite d'âge inférieure de 50 ou 60 ans) vivent la phase avancée et terminale de leur maladie. Cet état de choses réclame aux équipes une grande disponibilité et adaptabilité obtenues malheureusement d'avantage aux dépens de la bonne volonté des soignants qu'à la mise en place des moyens adaptés ; même si la formation en soins palliatifs touche de plus en plus de personnels, elle ne s'accompagne pas souvent du nombre suffisant de ceux-ci.

Parfois, la maladie entraîne une perte d'autonomie telle qu'une institutionnalisation en établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) et surtout en service de soins de longue durée doit être envisagée ; les délais nécessaires sont tels qu'on ne peut envisager cette installation que pour des pathologies lentement évolutives ou à un stade précoce de la maladie cancéreuse.

On peut aussi découvrir une pathologie cancéreuse chez une personne âgée déjà institutionnalisée : le problème est alors de savoir si cette fin de vie peut vraiment se passer dans ces structures bien connues du patient mais dont le ratio de personnel est encore inférieur aux autres structures gériatriques, et le « prix de journée » dérisoire pour les frais médicaux.

Il faudra donc pour chaque cas peser les problèmes à la fois médicaux, organisationnels et humains pour offrir au patient une solution la mieux adaptée possible.

Unités de soins palliatifs

Les unités de soins palliatifs (USP) peuvent accueillir des patients dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle et sont particulièrement utiles en cas de symptômes difficiles à contrôler ou en période de crise (épuisement familial à domicile par exemple…).

Elles offrent une prise en charge interdisciplinaire du patient et de son entourage: médicale (soins curatifs et symptomatiques, dont le traitement de la douleur présent dans plus de 80 % des cas), psychologique (plus de la moitié des patients) et sociale. L'accueil des familles est prévu : espaces de rencontre, possibilité de séjour, droit de visite le plus souvent permanent, soutien psychologique, suivi de deuil.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Compte tenu de la charge de travail, les équipes sont généralement étoffées et pluridisciplinaires. La spécificité de ce type de structure tient à la formation, au volontariat et à l'engagement des personnels, à la présence de bénévoles, à l'aménagement des locaux (espace pour les familles), à l'utilisation de matériels spécifiques, au soutien psychologique particulier des personnels (groupes de parole animés par un thérapeute extérieur).

Elles ont aussi pour mission la formation des personnels médicaux et paramédicaux en stages ou en séminaires et la recherche.

Fin 2007, d'après les chiffres cités dans le « Programme pour le développement des soins palliatifs 2008-2012 », il existait en France 90 USP offrant un total de 942 lits (44). En fait, la situation est très hétéroclite : disparité entre les USP qui doit beaucoup à l'histoire de chacune d'entre elles.

Le cancer représente 80 % des entrées en moyenne.

La durée moyenne de séjour des patients est d'environ 3 semaines. En moyenne, 20 % des patients quittent le service pour leur domicile ou le service de soins spécifiques.

Équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP)

La mission des EMSP au sein de l'établissement (et quelquefois à l'extérieur) est d'apporter aux services demandeurs qui souhaitent garder leur patient jusqu'à la fin (et le peuvent), une expertise, un soutien technique, voire une prise en charge directe.

Interdisciplinaires, elles assurent une assistance technique (lutte contre la douleur et les autres symptômes), une aide à la prise de décision avec les services référents (passage de soins curatifs aux soins symptomatiques et terminaux), une écoute et un soutien des soignants, des familles, et des patients, une sensibilisation aux soins palliatifs, et, éventuellement, la préparation et le suivi des transferts.

Fin 2007, il en existait officiellement 337. Elles se heurtent aux limites d'une médecine consultative (prescriptions non suivies, appel trop tardif, 12 jours en moyenne au CHU de Grenoble) et au problème de reconnaissance officielle comptable (PMSI, T2A ?) statut administratif de l'équipe et en particulier du médecin responsable.

La consultation et l'hôpital de jour (26 lits en France recensés fin 2007 dans ce programme) permettent d'accueillir des patients suivis à domicile ou dans d'autres structures ne possédant pas de structure appropriée.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Soins palliatifs intégrés dans un service d'hospitalisation et lits dédiés

Ils sont l'aboutissement d'une réflexion et d'une formation de tout une équipe soignante qui désire améliorer la prise en charge palliative pour ses malades. Le programme cité (44) en dénombre 3 060 dans différents services de courts ou moyens séjours, voire EHPAD.

Réseaux de soins palliatifs

Le souhait de nombreux malades est de pouvoir finir leur vie chez eux. Cependant, ce souhait est souvent non réalisable en raison d'un entourage insuffisant, de problèmes sociaux, de problèmes matériels ou de certains symptômes difficilement gérables au domicile.

Depuis une quinzaine d'années, beaucoup de progrès ont été faits sur le plan national pour pouvoir faciliter le maintien à domicile.

Des réseaux ville-hôpital existent et se multiplient. Il s'agit d'organiser un travail en équipe autour du patient et de sa famille en gommant le découpage traditionnel de l'offre de soins (hôpital/ville, médecins/paramédicaux). Leur développement s'appuie sur l'expérience des réseaux précarité et SIDA (1980) et sur les textes officiels récents (Code la Sécurité sociale, Code de Santé publique, circulaire de mars 2008 sur l'organisation des soins palliatifs).

Ils travaillent aussi en coordination avec l'hospitalisation à domicile (HAD : plus de 12 200 inclusions pour soins palliatifs en 2007 (44).

C'est la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) qui recense tous les réseaux de soins palliatifs français. En Île-de-France, il existait officiellement quatre réseaux de soins palliatifs reconnus par l'ARH (Agence régionale d'hospitalisation) et l'URCAM (Union régionale des Caisses d'assurance maladie) en 2000 ; en 2007, il y avait 13 réseaux de soins palliatifs pour les 11,5 millions de Franciliens (45).

Les soins palliatifs considérés comme des soins de confort à mettre en pratique à tous les stades de la maladie, et comme des soins terminaux favorisant une fin de vie digne et accompagnée, sont particulièrement indiqués lorsqu'on s'occupe de personnes âgées : comme nous l'avons en effet déjà souligné, la pathologie cancéreuse est souvent découverte tardivement et l'atteinte peut-être déjà avancée, l'attitude des patients âgés vis-à-vis de la maladie n'est pas assimilable à celle d'adultes plus jeunes, et les traitements très agressifs possibles chez les adultes plus jeunes risquent de ne pas être supportés par des personnes déjà fragilisées par la polypathologie de la vieillesse.

Chez la personne âgée encore plus que chez toute autre, la prise en charge de la maladie doit être réfléchie dans une approche globale, avec une interrogation réitérée quant aux stratégies à envisager : la « démarche palliative » doit donc souvent s'appliquer dès le diagnostic.

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Références

1. Aquino JP (1998) Épidémiologie des cancers chez les sujets agés, in: Prise en charge des cancers mammaires et gynécologiques chez les personnes agées. In: Feuilhade F, Aapro MS, Le Bourgeois JP, eds. Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie, p. 23-7.
2. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA (1991) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage 6: 411-22
3. Ferrell BA (1991) Pain management in elderly people. J Am Geriatr Soc 39: 64-73
4. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK *et al.* (1994) Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer [see comments]. N Engl J Med 330: 592-6
5. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K *et al.* (1998) Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology [see comments] [published erratum appears in JAMA (1999) 281: 136] JAMA 279: 1877-82
6. Boureau F (1998) Évaluation des différentes composantes de la douleur. In: Boureau F KI, ed. Douleur et Cancer. Les Éditions de l'École européenne d'oncologie; p. 29-37
7. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (1995) L'abord global du malade cancéreux douloureux. Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire
8. Begg CB, Carbone PP (1983) Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 52: 1986-92
9. Krakowski I, Gestin Y, Jaulmes F *et al.* (1996) Recommendations for a successful cancer pain management in adults and children. Bull Cancer 83 Suppl 1: 9s-79s
10. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J *et al.* (2004) Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain 108: 248-57
11. Boureau F, Luu M (1988) Les méthodes d'évaluation de la douleur clinique. Doul et Analg 1: 65-73
12. Wary B, et le collectif Doloplus (1997) Plaidoyer pour l'évaluation de la douleur chez les sujets âgées. In: Ed.Sauramps médical, editor. 7e Congrès annuel SOFRED, Mises au point, p. 89-100
13. Michel M (1998) Estimation et autoévaluation de la douleur chez la personne âgée. In : Association Accompagner CASE, ed. Douleur et cancer, quel progrès ? Palais des Congrès, Lyon
14. Doloplus (2008) Échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale
15. Morello R, Jean A, Alix M, Sellin-Peres D, Fermanian J (2007) A scale to measure pain in non-verbally communicating older patients: the EPCA-2 Study of its psychometric properties. Pain 133: 87-98
16. Desson J S, Raandg R (1999) ECPA : première échelle comportementale validée scientifiquement d'évaluation de la douleur chez la personne âgée non communicante. Rev Med Int 20(Supplement 1): s164
17. Kanner R (1993) Recent advances in cancer pain management. Cancer Investigation 11: 80-7
18. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE (2006) Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 175: 265-75
19. Fainsinger RL, Bruera E (1994) The Management of Dehydration in Terminally Ill Patients. J Palliative Care 10: 55-9
20. APES (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec) (1998) Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes. APES
21. Twycross R (1992) Corticosteroids in advanced cancer. BMJ 305: 969-70

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

22. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R (1985) Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 69: 751-4
23. Doyle D, Hanks G, MacDonald N (1996) Nausea and Vomiting. Oxford Textbook of Palliative Medecine. Oxford University Press, p. 282-90
24. Vinant-Binam P (1998) Approche des symptômes digestifs, évaluation et possibilités thérapeutiques. In: Lassaunière JM, Delvaux N, eds. Soins Palliatifs et Cancérologie. Les Éditions de l'École européenne d'oncologie
25. Doyle D, Hanks G, MacDonald N (1996) Constipation and Diarrhoea. Oxford Textbook of Palliative Medecine. Oxford University Press, p. 299-310
26. Regnard C, Tempest S, Salamagne M, Mignot H (1994) Cancers avancés, problèmes rencontrés et stratégie thérapeutiques. Paris, Arnette
27. Congy F (1998) Guide pratique de gériatrie. Paris, Éditions Heures de France, Collection Réflexes
28. Reuben DB, Mor V (1986) Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest 89: 234-6
29. Heyse-Moore, Ross V, Mullee MA (1991) How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? Palliat Med 5: 20-6
30. Comroe JH (1966) Some theories of the mecanism of dyspnea. In: Howell JB, Campbell EJM, eds. Breathlessness. Boston: Blackwell Scientific Publications Inc, p. 1-7
31. Béal JL (1999) Conduite à tenir devant une dyspnée en soins palliatifs. USP "La Mirandière". 21800 Quetigny – http://www.usp-Lamirandiere.com/dyspnee.htm
32. McCord M, Cronin-Stubbs C (1992) Operationalizing dyspnoea: focus on measurement. Heart Lung 21: 167-79
33. Ahmedzai S (1993) Palliation of respiratory symptoms. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N, eds. The Oxford Textbook of palliative medicine.Oxford: Oxford University Press, p. 349-78
34. Masood AR, Reed JW, Thomas SHL (1995) Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 50: 629-34
35. Davis CL, Hodder C, Love S, Shah R, Slevin M, Wedzicha J (1994) Effect of nebulised morphine and morphine-6-glucuronide on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 49: 393
36. Young IH, Daviskas E, Keena VA (1989) Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. Thorax 44: 387-90
37. Beauford W, Saylor TT, Stansbury DW, Avalos K, Light RW (1993) Effects of nebulized morphine sulfate on the exercise tolerance on the ventilator limited COPD patient. Chest 104: 175-8
38. Chudacet F (1998) Contrôle des symptômes respiratoires. In: Lassaunière JM, Delvaux N, eds. Soins Palliatifs et Cancérologie. Les Éditions de l'École européenne d'oncologie, p. 21-31
39. Dudgeon DJ, Rosenthal S (1996) Management of dyspnea and cough in patients with cancer. Hematol Oncol Clin North Am 10: 157-71
40. Bennett MI (1996) Death Rattle: An Audit of Hyoscine (Scopolamine) Use and Review of Management. J Pain Symptom Manage 12: 229-33
41. Davis CL (1997) ABC of palliative care. Breathlessness, cough, and other respiratory problems. BMJ 315: 931-4
42. Wilcock A (1998) The management of respiratory symptoms. In: Faull C, Carter Y, Woof R, eds. Handbook of Palliative Care. Blackwell Science, p. 157-76
43. Decisier D (1999) L'accompagnement des personnes en fin de vie, avis et rapport du Conseil économique et social. Les Éditions des Journaux officiels
44. Programme pour le développement des Soins palliatifs 2008-2012 – Communiqué du 13 juin 2008 de la Présidence de la République, page 42 – http://www.sfap.org/org/pdf/0-K2-pdf.pdf

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

45. La RESPALIF : Une expérience de fédération de réseaux de soins palliatifs en Ile-de-France, 1re journée nationale des réseaux de santé de Soins Palliatifs, 17 Octobre 2007, Françoise Ellien – http://www.sfap.org/pdf/VII-H5-pdf.pdf?phpMyAdmin=bc2ee8a4f8238464f8666dac7b58453a

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Qualité de vie

T. Aparicio et F. Bonnetain

Introduction

Les conséquences des traitements et de l'évolution des cancers ont une influence majeure sur la qualité de vie des patients. La démonstration de l'efficacité de la chimiothérapie dans les plupart des cancers digestifs a conduit à un développement important des traitements durant la dernière décennie. Une intensification thérapeutique par des polychimiothérapies associées à des thérapies ciblées est passée dans la pratique courante, notamment dans les cancers colorectaux. De plus, l'obtention d'un contrôle de la maladie cancéreuse permet à des patients de plus en plus nombreux de bénéficier de chirurgie des métastases. La conséquence de cette escalade thérapeutique est l'exposition des patients à une toxicité accrue des traitements. La qualité de vie devient un élément incontournable à prendre en compte lors des traitements prolongés. La spécificité des patients âgés impose une évaluation rigoureuse de la qualité de vie au cours de leur prise en charge. L'enjeu de la recherche thérapeutique pour cette population est de déterminer les stratégies thérapeutiques préservant au mieux la qualité de vie.

Définition de la qualité de vie

Il y a un large consensus pour affirmer que la qualité de vie est un concept multidimensionnel incluant au minimum les domaines physiques, psychiques et sociaux ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements (1, 2). Cette définition holistique, minimale, découle indirectement de la définition de la santé de l'OMS. D'autres définitions retiennent qu'elle est la résultante de la confrontation des espérances de santé d'un individu et de l'expérience qu'il en a ou qu'elle traduit la capacité d'un individu à accomplir une vie pleinement satisfaisante (2). La qualité de vie résume globalement les jugements qu'ont les individus de leur santé et de leur maladie. Le terme de qualité de vie relative à la santé distingue l'influence des effets de la santé sur la qualité de vie des autres

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

facteurs qui ne sont pas directement rattachés à la santé. Dans cette mise au point, comme dans la plupart des travaux sur la qualité de vie en santé, c'est à ce dernier concept de qualité de vie auquel il est fait référence.

La qualité de vie relative à la santé est considérée comme un critère de jugement primordial dans l'analyse des prises en charge du cancer et les essais thérapeutiques (3, 4). L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) stipule qu'il est le deuxième critère de jugement après la survie globale. De plus, la Food and Drug Administration (FDA) recommande que la qualité de vie soit le critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement si celui-ci n'a pas d'impact sur la survie (5). Il offre l'avantage de prendre en considération le ressenti du patient à l'égard de sa maladie et du traitement et donc de suppléer les informations cliniques (6).

Outils d'évaluation de la qualité de vie

Outils les plus couramment utilisés

Il existe de nombreux outils évaluant la qualité de vie. Seuls les plus courants seront décrit.

Échelles psychométriques

Elles mesurent l'état de santé. L'évaluation peut varier d'une simple question sur la qualité de vie globale du patient jusqu'à une série de questions sur de multiples aspects de la santé, de la qualité de vie, de l'impact des traitements et de la maladie. Elles ont pour vocation de comparer des groupes de patients dans le cadre d'essais cliniques et de mesurer un changement au cours du temps.

Échelles de préférences économétriques

Elles relèvent du concept d'utilité attribué à différents états de santé. Elles ont été utilisées pour mesurer la préférence entre la qualité et la quantité de vie. La méthode Quality Adjusted Life Years (QALY) exprime le nombre d'années de vie ajusté par la qualité de vie relative à la santé. La qualité de vie peut être évaluée par le patient lui-même (auto-évaluation) ou par le personnel soignant (hétéro-évaluation). Il est admis qu'il faut privilégier l'évaluation de la qualité de vie par le patient lui-même (1, 6) mais cela n'est pas toujours possible notamment auprès des personnes âgées. En effet, la concordance de l'hétéro-évaluation avec le jugement du patient n'est pas parfaite, avec une tendance à sous-évaluer la qualité de vie du patient (7). Les meilleures concordances sont retrouvées pour les dimensions les plus concrètement observables : la douleur, les activités de la vie quotidienne, la symptomatologie, et aussi quand le niveau

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

de qualité de vie est extrême (8, 9). Il existe des indices globaux et d'autres multidimensionnels. Les indices globaux semblent aussi performants que les outils multidimensionnels pour évaluer l'efficacité globale d'un traitement au cours du temps, cependant les outils multidimensionnels sont indispensables pour apprécier différents effets du traitement sur la qualité de vie.

L'évaluation peut être effectuée sous forme de questionnaire ou d'échelles visuelles analogiques (EVA), qui sont des droites de 10 cm sur lesquelles le patient appose une marque. Une mesure métrique standardise quantitativement la réponse sous forme de score. L'EVA est souvent privilégiée pour mesurer la santé globale du patient. Plus d'une vingtaine de questionnaires multidimensionnels a été mise au point, certains – dits échelles génériques – sont conçus pour mesurer la qualité de vie chez des individus quel que soit leur état de santé (MOS SF36, Duke Health profile, EuroQOL [EQ], Nottingham Health Profile [NHP], Sickness Impact Profile [SIP], etc.). D'autres, dites échelles spécifiques, se focalisent sur l'impact d'une pathologie et de ses traitements sur la qualité de vie. Elles sont plus sensibles à un changement minime mais significatif dû à un traitement (10). Il est recommandé d'utiliser une mesure générique complétée par un instrument spécifique multidimensionnel (11). Cependant, cette utilisation conjointe implique que le patient accorde plus de temps pour répondre, ce qui peut être un obstacle au recueil des données. En cas de remise de plusieurs questionnaires, un effet ordre d'administration a été évoqué, il est recommandé d'avoir un ordre de passation homogène durant l'étude et ce pour tous les patients (12).

Plusieurs questionnaires spécifiques pour la cancérologie ont été développés (EORTC-QLQC30, FACT-G et Spitzer-QLI). Le plus communément utilisé est celui de l'EORTC (EORTC-QLQC30) Il est composé de 30 items, permettant d'identifier 15 dimensions et de calculer 15 scores : cinq scores d'aptitude fonctionnelle (capacité physique, aptitude à travailler ou à accomplir toute tâche ménagère, capacité cognitive, état émotionnel, état social), un score de qualité de vie globale, un score de problèmes financiers et huit scores de symptômes (fatigue, nausée/vomissement, douleur, dyspnée, perturbation du sommeil, perte d'appétit, constipation, diarrhée). Le temps moyen de remplissage est de 10 minutes. Des modules spécifiques de certains cancers sont d'autre part créés et en cours de validation par l'EORTC, notamment le QLQ-PAN26 pour les cancers du pancréas, le QLQ-HCC18 pour les carcinomes hépatocellulaires, le QLQ-G.I. NET 21 pour les tumeurs endocrines digestives, le QLQ-CR38/QLQ-CR29 pour les cancers du côlon et le QLQ-LMC21 pour les métastases hépatiques de cancers colorectaux. D'autres sont déjà validés et utilisés comme le QLQ-OES18 pour les cancers de l'œsophage et le QLQ-STO22 pour les cancers de l'estomac.

Particularité chez les patients âgés

Chez le patient âgé, l'évaluation des résultats d'un traitement anticancéreux est multidimensionnelle incluant des paramètres oncologiques classiques (survie globale, sans récidive ou sans progression), des paramètres spécifiques gériatri-

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

ques comme le maintien de l'autonomie mais également le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie qui est une préoccupation importante dans cette population (13). Le critère principal de jugement d'un essai d'oncogériatrie est de ce fait difficile à choisir. D'autre part, l'évaluation de la qualité de vie chez les patients âgés se heurte à des conditions particulières : difficulté de lecture ou de compréhension des questionnaires (14), co-morbidité interférant avec l'évaluation du traitement étudié, utilisation d'instrument non validés dans la population gériatrique (15). On peut aussi évoquer un effet cohorte, les patients âgées ont actuellement peu l'habitude de répondre à des questionnaires et ils sont nombreux à ne pas avoir bénéficié d'une éduction scolaire secondaire. L'importance accordée à un certain nombre de tâches physiques non réalisées par les patients âgés ou à l'activité professionnelle dans les questionnaires utilisés habituellement n'est pas adaptée pour évaluer la qualité de vie des patients âgés, de plus les comparaisons avec des tranches d'âge plus jeune seront biaisées (16). Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'un d'instrument spécifique évaluant la qualité de vie des patients âgés en oncologie. L'autonomie, le maintien des relations sociales, la sensation de bien-être influent sur la qualité de vie et doivent être particulièrement pris en compte. La notion d'espoir semble également importante à prendre en compte, elle ne correspond pas seulement chez les patients âgés au nombre d'année restant à vivre mais au sens à donner à cette dernière période de vie (17, 18). Cette dimension n'est cependant pas intégrée aux outils de mesure de la qualité de vie comme l'EORTC QLQC30.

Il faut noter que plusieurs éléments de l'évaluation gériatriques influent sur la qualité de vie. Ainsi, un faible score d'autonomie (ADL ou IADL), un état dépressif ou un nombre élevé de co-morbidités sont associés à une diminution de la qualité de vie (19-21). En revanche, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le score du MMSE et la qualité de vie évaluée par le questionnaire QLQC30 (22).

Prise en compte de la qualité de vie chez les patients âgés

Il est constaté qu'il existe une tendance au sous-traitement des patients âgés atteints de cancers colorectaux (23-25). Jusqu'à récemment, peu d'essais se sont intéressés spécifiquement aux patients âgés, ceux-ci étant exclus du seul fait de l'âge dans la plupart des essais prospectifs consacrés aux cancers colo-rectaux (26). Néanmoins, le bénéfice en termes de survie de la chimiothérapie comparé à l'absence de traitement apparaît maintenu en situation métastatique comme en adjuvant des cancer du côlon de stade III réséqués bien que les données soient parcellaires après 80 ans (27-29). D'autre part, des traitements plus agressifs comme des polychimiothérapies ou des chirurgies majeures comme (amputations ou métastasectomie hépatiques) sont réalisables chez des patients âgés

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

sélectionnés (30-32). Il a été récemment rapporté par une étude prospective qu'une polychimiothérapie est faisable chez ces patients (33) et que finalement l'âge ne devrait pas être un critère de sélection dans les essais. Cependant, la qualité de vie doit rester une préoccupation centrale dans la prise en charge des patients âgés. Une étude suédoise a confirmé le fait prévisible que la survenue d'un cancer influait négativement sur la qualité de vie des patients âgés (34). Le bénéfice potentiel de la chimiothérapie peut être contrebalancé par l'augmentation du risque de survenue d'une toxicité ou d'une perte d'autonomie liée au traitement. À l'inverse, la chimiothérapie peut permettre une prolongation de survie sans symptômes. De même, un geste d'exérèse chirurgicale ou une pose de prothèse colique à froid peut être préférable à une colostomie de dérivation réalisée en urgence. Une colostomie peut être particulièrement difficile à gérer par une personne âgée aboutir à une perte d'autonomie ou une diminution des relations sociales. Il apparaît donc clairement qu'une évaluation de la qualité de vie au cours des essais thérapeutiques, et même recueillie systématiquement en routine pour permettre des études rétrospectives, serait très utile pour déterminer les meilleurs stratégies de prise en charge des patients âgés (35).

Les patients âgés atteints de cancer ont majoritairement la volonté d'être traités (36). Cependant, ils acceptent moins bien une chimiothérapie toxique que les patients plus jeunes pour un même gain de survie (37), c'est la raison pour laquelle un traitement ménageant une bonne qualité de vie doit être privilégié. Le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie pourraient être pris comme critère de jugement principal dans certains essais.

Résultats dans les études

Très peu d'études ayant étudié la qualité de vie chez les patients atteints de cancer digestifs sont disponibles. Une revue récente de la littérature a montré cependant que le nombre d'articles, concernant les cancers du côlon, rapportant des données de qualité de vie a augmenté ces dernières années. Le questionnaire le plus utilisé est le QLQC30 de l'EORTC (38). Une étude a récemment suggéré que le score établi par le QLQC30 était prédictif de la survie chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques (39). Dans les cancers du poumon, une étude spécifique aux patients âgés a également retrouvé la valeur prédictive pour la survie de la qualité de vie mesurée initialement (40). L'étude QUASAR comparant une chimiothérapie adjuvante à l'observation après résection de colorectaux de stade II a comporté une étude de qualité de vie (QUALY) et a inclus des patients âgés. Les résultats révèlent qu'il existe une dégradation de la qualité de vie pendant le traitement chez les patients âgés de plus de 70 ans. La durée de survie avec qualité de vie altérée correspond à 50 % du gain de survie obtenu grâce au traitement. La conclusion des auteurs est donc de ne pas recommander de chimiothérapie adjuvante après 70 ans dans les stades

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit
www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

II (41). Pour les stades III, il faut garder à l'esprit que l'intérêt du traitement ne se conçoit que si la survie espérée est nettement supérieure à la survie en cas de récidive. Une étude de cohorte en Bourgogne a évalué par le questionnaire QLQC-30 l'évolution de la qualité de vie, chez des patients âgés de plus 74 ans, en fonction de l'administration d'un traitement adjuvant dans les cancers du côlon et du rectum. Le score de santé globale n'était pas différent que les patients soient traités ou non. D'autre part, le score d'aptitude physique était meilleur chez les patients traités. Cette étude suggère l'absence d'impact négatif du traitement adjuvant sur la qualité de vie (42).

En situation métastatique, l'étude FOCUS 2 comparant par un plan factoriel LV5FU2, capécitabine, FOLFOX et association capécitabine + oxaliplatine chez des patients âgés ou fragiles a révélé qu'il n'y avait pas de différence pour la qualité de vie à 12 semaines entre 5FU et capécitabine, mais en revanche une dégradation de qualité de vie en cas d'utilisation de l'oxaliplatine (43). Cependant, dans une étude de phase II monobras, il a été montré que l'association oxaliplatine + capécitabine à dose réduite permettait un maintien de l'autonomie à 18 semaines (44). Enfin, une autre étude testant le schéma FOLFIRI chez les patients de plus de 75 ans a montré une amélioration du score mesuré par l'échelle visuelle analogique de Spitzer (45).

Plusieurs essais prospectifs spécifiques à la population âgés sont en cours dans le traitement du cancer colorectal métastatique (FFCD 2001-02, GERCOR OLD 07-1). Ces essais comportent une évaluation de la qualité de vie et devraient permettrent de préciser le type de chimiothérapie préservant le mieux la qualité de vie pour l'essai de la FFCD et de rechercher quels paramètres de l'évaluation gériatrique sont corrélés à la qualité de vie pour l'essai du GERCOR. Elles permettront de rechercher aussi si l'évaluation de la qualité de vie peut se substituer à l'évaluation gériatrique.

Les nouvelles drogues anticancéreuses (inhibiteur de l'angiogenèse, inhibiteur des récepteurs de l'EGF) sont responsables de nouvelles toxicités. Des données issues d'observations de cohorte suggèrent que le bevacizumab et les anticorps anti-EGFR sont utilisables chez les patients âgés (46, 47). Cependant, les toxicités particulières de ces traitements (rash cutané, asthénie intense) peuvent avoir des répercussions sur la qualité de vie particulièrement significative chez les patients âgés.

Enfin, sur le plan social, la réalisation de traitements lourd nécessite fréquemment la mise en place d'une structure adaptée (aide à domicile, moyen séjour, etc.) qui bouleverse les habitudes de vie des patients âgés. L'impact sur la qualité de vie d'une l'hospitalisation en moyen séjour, pour la réalisation d'un traitement par chimiothérapie, n'est pas évalué.

www.lemanip.com
SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

Conclusion

Bien que des progrès indéniables aient été réalisées dans le traitement des cancers des patients âgés au cours des dernières années, l'évaluation globale du bénéfice de ces traitements reste insuffisante. La qualité de vie est plus encore que chez les patients jeunes un objectif du traitement. Elle nécessite une évaluation soigneuse à l'aide d'outils adaptés aux patients âgés. Elle devrait être plus fréquemment utilisée comme critère de jugement dans les essais thérapeutiques. De même, en routine, sa mesure régulière pourrait donner des indications pour la conduite des traitements. Cependant, la signification clinique réelle d'une modification d'un score de qualité de vie et le seuil à partir duquel une intervention est nécessaire restent à déterminer. Notamment, l'étude de la population en Bourgogne a pour objectif secondaire de déterminer, par typologie de prise en charge et par localisation, et à l'aide de la question de transition de Jaescke (48), la plus petite différence de score ayant un sens clinique.

Références

1. Osoba D (1994) Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. J Clin Oncol 12: 608-16
2. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG (2001) Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? BMJ 322: 1240-3
3. Gotay CC (2004) Assessing cancer-related quality of life across a spectrum of applications. J Natl Cancer Inst Monogr 33: 126-33
4. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R (1997) Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. Eur J Cancer 33: 20-8
5. Beitz J, Gnecco C, Justice R (1996) Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. J Natl Cancer Inst Monogr 20: 7-9
6. Gill TM, Feinstein AR (1994) A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. JAMA 272: 619-26
7. Sprangers MA, Aaronson NK (1992) The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. J Clin Epidemiol 45: 743-60
8. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH (1998) Comparison of patient and proxy EORTC QLQ-C30 ratings in assessing the quality of life of cancer patients. J Clin Epidemiol 51: 617-31
9. Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA *et al.* (1998) Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 16: 3662-73
10. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R (2002) Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. BMJ 324: 1417
11. Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F (2004) Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. J Clin Oncol 22: 354-60
12. Childs AL (2005) Effect of order of administration of health-related quality of life interview instruments on responses. Qual Life Res 14: 493-500

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

13. Fitzsimmons D (2004) What are we trying to measure? Rethinking approaches to health outcome assessment for the older person with cancer. Eur J Cancer Care (Engl) 13: 416-23
14. Dempster M, Donnelly M (2000) How well do elderly people complete individualised quality of life measures: an exploratory study. Qual Life Res 9: 369-75
15. Pasetto LM, Falci C, Compostella A, Sinigaglia G, Rossi E, Monfardini S (2007) Quality of life in elderly cancer patients. Eur J Cancer 43: 1508-13
16 . Hickey A, Barker M, McGee H, O'Boyle C (2005) Measuring health-related quality of life in older patient populations: a review of current approaches. Pharmacoeconomics 23: 971-93
17. McGill JS, Paul PB (1993) Functional status and hope in elderly people with and without cancer. Oncol Nurs Forum 20: 1207-13
18. Esbensen BA, Osterlind K, Roer O, Hallberg IR (2004) Quality of life of elderly persons with newly diagnosed cancer. Eur J Cancer Care (Engl) 13: 443-53
19. Thome B, Dykes AK, Hallberg IR (2004) Quality of life in old people with and without cancer. Qual Life Res 13: 1067-80
20. Wedding U, Koch A, Rohrig B, Pientka L, Sauer H, Hoffken K *et al.* (2008) Depression and functional impairment independently contribute to decreased quality of life in cancer patients prior to chemotherapy. Acta Oncol 47: 56-62
21. Pinquart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Rohrig B (2006) Associations of functional status and depressive symptoms with health-related quality of life in cancer patients. Qual Life Res 15: 1565-70
22. Iconomou G, Mega V, Koutras A, Iconomou AV, Kalofonos HP (2004) Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. Cancer 101: 404-11
23. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Sobhani I, Chossidow D, Martel P *et al.* (2006) A majority of Elderly patients routinely treated for colorectal cancer received incomplete treatment. Gut 55: A194.
24 . Faivre-Finn C, Bouvier AM, Mitry E, Rassiat E, Clinard F, Faivre J (2002) Chemotherapy for colon cancer in a well-defined French population: is it under- or over-prescribed? Aliment Pharmacol Ther; 16: 353-9
25. Schrag D, Gelfand SE, Bach PB, Guillem J, Minsky BD, Begg CB (2001) Who gets adjuvant treatment for stage II and III rectal cancer? Insight from surveillance, epidemiology, and end results--Medicare. J Clin Oncol 19: 3712-8
26. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer- treatment trials. N Engl J Med 341: 2061-7
27. Beretta G, Bolina R, Cozzi C, Morabito A (1997) Should we consider the weekly (w) chemotherapy (CT) with fluorouracil (F) + racemic folinic acid (f) a standart treatment for advanced/metastatic carcinoma of digestive tract (DTC) in elderly patients (pts)? Proc Am Soc Clin Oncol 16: 259a
28. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD *et al.* (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345: 1091-7
29. Simmonds PC (2000) Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 321: 531-5
30. Adam R, Laurent C, Poston G *et al.* (2008) Liver resection of colorectal metastases in elderly patients: Is it worthwhile and is there an age limit? Proceedings of ASCO GI Cancer Symposium, A452
31. Aparicio T, Mitry E, Sa CA, Girard L (2005) Management of colorectal cancer of elderly patients. Gastroenterol Clin Biol 29: 1014-23
32. Arnaud JP, Schloegel M, Ollier JC, Adloff M (1991) Colorectal cancer in patients over 80 years of age. Dis Colon Rectum 34: 896-8
33. Mitry E, Phelip JM, Bonnetain F *et al.* (2008) Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit

patients (FFCD 2001-02 trial): Results of a planned interim analysis. Proceedings of ASCO GI Cancer Symposium, A281
34. Thome B, Hallberg IR (2004) Quality of life in older people with cancer – a gender perspective. Eur J Cancer Care (Engl) 13: 454-63
35. Wedding U, Pientka L, Hoffken K (2007) Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. Eur J Cancer 43: 2203-10
36. Extermann M, Albrand G, Chen H *et al.* (2003) Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? J Clin Oncol 21: 3214-9
37. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT (1994) Age and clinical decision making in oncology patients. J Natl Cancer Inst 86: 1766-70
38. Sanoff HK, Goldberg RM, Pignone MP (2007) A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients. Clin Colorectal Cancer 6: 700-9
39. Efficace F, Bottomley A, Coens C *et al.* (2006) Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? Eur J Cancer 42: 42-9
40. Maione P, Perrone F, Gallo C *et al.* (2005) Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol 23: 6865-72
41. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS *et al.* (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370: 2020-9
42. Bouvier A, Bonnetain F, Jooste V *et al.* (2008) Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: A population-based study. Cancer (in press)
43. Seymour MT, Maughan TS, Wasan HS *et al.* (2007) Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS2 trial. J Clin Oncol 25 (18S)
44. Viret F, Bugat R, Ducreux M *et al.* (2007) XELOX regimen in elderly patients with metastatic colorectal cancer (MCRC), a FNCLCC French Collaborative Group GERICO 02 phase II study. J Clin Oncol 25 (18S)
45. Francois E, Berdah JF, Chamorey E *et al.* (2008) Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. Cancer Chemother Pharmacol in press
46. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN *et al.* (2007) Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst 99: 1232-9
47. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.* (2007) A phase III randomized controlled trial of panitumumab (Pmab) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Subset analyses in elderly pts and in pts with poor performance status. Proceedings of ASCO GI Cancer Symposium, A349
48. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH (1989) Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Control Clin Trials 10: 407-15

www.lemanip.com

SVP! Partager www.lemanip.com Tout Est Gratuit